



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 № 2 2025

VOL. 6 No. 2 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/10.33910/2687-1270-2025-6-2>

2025. Том 6, № 2

2025. Vol. 6, no. 2

Интегративная физиология

Integrative Physiology

Регистрационный номер СМИ ЭЛ № ФС 77 — 75141,

выдан 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 10,8 Мб

Подписано к использованию 01.11.2025

Published at 01.11.2025

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.

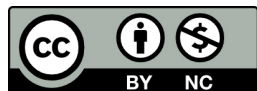
Редактор Н. А. Синеникольская

Корректор М. А. Куракина

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..... | 140 |
| Обзоры | 142 |
| Кубряк О. В. Оптикинетический тест на стабилотесте..... | 142 |
| Меркульева Н. С., Михалкин А. А. Постнатальное развитие слоев наружного коленного тела кошки | 161 |
| Экспериментальные статьи | 171 |
| Ларина О. Н., Беккер А. М., Васильева Г. Ю., Репенкова Л. Г., Садчикова Е. Р. Лактоферрин снижает плазматический уровень белка острой фазы церулоплазмينا в условиях, моделирующих воздействие невесомости на организм человека | 171 |
| Чалисова Н. И., Никитина Е. А., Рыжак Г. А., Иванова П. Н., Егозова Е. С. Пролиферотропное влияние пептидов на органы иммунной системы крыс | 181 |
| Нархова И. В., Дорохов Е. В., Коваленко М. Э., Ипполитов Ю. А. Влияние консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц у детей с различными типами окклюзии | 190 |
| Спиричев А. А., Маслюков П. М., Сальников Е. В., Моисеев К. Ю. Спайковая активность нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса при старении | 198 |
| Ахуба Л. О., Добаджан Н. В., Джинджолия В. Г., Миквабия З. Я. Референсы и возрастные особенности биохимических параметров крови обезьян двух видов: <i>Macaca mulatta</i> и <i>Rapio hamadryas</i> | 212 |

CONTENTS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Letter from the Editor-in-Chief | 140 |
| Reviews..... | 142 |
| <i>Kubryak O. V.</i> Optokinetic test on a stabilometric platform | 142 |
| <i>Merkulyeva N. S., Mikhalkin A. A.</i> Postnatal development of layers in the cat's lateral geniculate nucleus. | 161 |
| Experimental articles | 171 |
| <i>Larina O. N., Bekker A. M., Vasilieva G. Yu., Repenkova L. G., Sadchikova E. R.</i> Lactoferrin reduces ceruloplasmin plasma levels under conditions simulating weightlessness in humans | 171 |
| <i>Chalisova N. I., Nikitina E. A., Ryzhak G. A., Ivanova P. N., Egozova E. S.</i> Proliferative effect of peptides on rat immune system organs | 181 |
| <i>Narhova I. V., Dorohov E. V., Kovalenko M. E., Ippolitov Yu. A.</i> Effect of food consistency on bioelectric activity of chewing muscles in children with different types of occlusion | 190 |
| <i>Spirichev A. A., Masliukov P. M., Salnikov E. V., Moiseev K. Yu.</i> Age-related changes in the spiking activity of neurons in the hypothalamic ventromedial nucleus | 198 |
| <i>Akhuba L. O., Dobadzhyan N. V., Dzhindzholiya V. G., Mikvabiya Z. Ya.</i> Reference intervals and age-related variations in biochemical blood parameters in two primate species: <i>Macaca mulatta</i> and <i>Papio hamadryas</i> | 212 |

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами второй в 2025 году номер журнала «Интегративная физиология», нацеленного на интеграцию науки и образования, что особенно важно в условиях современных вызовов практикоориентированности и наукоемкости образования.

Освещение широкого спектра актуальных для мировой науки вопросов физиологии способствует становлению интегративной физиологии, направленной на понимание, каким образом каждый компонент организма работает как часть, интегрированная в функционирование организма как единого целого, в здоровье и болезни. Второй номер журнала продолжает публикацию цикла статей, посвященных оценке регуляции вертикальной позы, имеющей важное значение как для научных исследований, так и для клинической медицины. Настоящий обзор освещает оптокинетический тест на стабиллоплатформе. Также вниманию читателей представлен обзор, посвященный постнатальному развитию зрительных таламических ядер кошки.

Экспериментальные статьи номера освещают различные аспекты интегративной деятельности организма, которые могут представлять интерес не только с точки зрения новых фундаментальных знаний, но также и в свете их практического применения. В разделе экспериментальных статей вновь звучит космическая тема, в одной из них изложены результаты исследований с моделированием воздействия невесомости. Кроме того, представлены результаты работ в области висцеральной физиологии, а также исследования биологически активных молекул, влияющих на клеточные процессы пролиферации и апоптоза. Отдельного внимания заслуживает работа наших абхазских коллег, проведенная на обезьянах из питомника Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии.

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

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

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

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

It is with great pleasure that we present the second 2025 issue of *Integrative Physiology*, a journal dedicated to bridging scientific discovery and education. This mission is particularly vital in an era defined by the need for practical application and the increasing complexity of scientific knowledge.

The journal's coverage of a wide range of topics pertinent to global physiology research fosters an integrative approach, advancing our understanding of how individual physiological components function as a unified whole in both health and disease. This issue continues our series of articles on the regulation of upright posture, a subject of significant importance for both basic research and clinical medicine. A featured review examines the use of the optokinetic test on a stabilometric platform. Readers will also find a comprehensive review on the postnatal development of visual thalamic nuclei in the cat.

The experimental articles in this issue explore diverse aspects of the body's integrative functions, offering insights that are valuable not only for fundamental science but also for their potential practical applications. The theme of space physiology reappears in a study modeling the effects of weightlessness. We also present research in the field of visceral physiology, alongside investigations into biologically active molecules that modulate cellular processes such as proliferation and apoptosis. Of particular note is a contribution from our Abkhaz colleagues, which details work conducted on primates from the nursery of the Research Institute of Experimental Pathology and Therapy.

We welcome our readers to this second issue of *Integrative Physiology* and look forward to receiving manuscripts that contribute new knowledge on physiological processes at the level of the whole organism.

We extend our sincere gratitude to all those who have made the publication of this issue possible.

Editor-in-Chief
Ekaterina A. Nikitina



УДК 612.88 + 007.51

EDN DKEBTA

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-142-160>

Оптокинетический тест на стабилотесте

О. В. Кубряк ¹

¹ Национальный исследовательский университет «МЭИ»,
111250, Россия, г. Москва, Красноказарменная ул., 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) Оптокинетический тест на стабилотесте. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 142–160. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-142-160> EDN DKEBTA

Получена 4 июня 2025; прошла рецензирование 31 июля 2025; принята 2 августа 2025.

Финансирование: Работа выполнена автором самостоятельно, в инициативном порядке, без внешнего финансирования.

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

Аннотация. Под «оптокинетическим тестом на стабилотесте» обычно подразумевают не одну-единственную методику, а направление исследований. Основа подхода — изучение параметров регуляции позы при предъявлении контролируемых движущихся зрительных стимулов находящемуся на стабилотесте испытуемому. Интерес к этому виду тестов возрос в России в начале 2000-х годов, по мере повышения доступности стабилометрического оборудования. Для реально широкого применения метода требовалось наличие однозначно воспринимаемой методики и ясного, надежного и легко применимого способа трактовки результатов. При изучении описаний метода в современной отечественной литературе можно сделать вывод о наличии резерва для его развития и стандартизации. Формирование направления исторически связано с изучением оптокинетического нистагма — рефлекторного чередования медленных следящих и быстрых возвратных движений глаз, возникающих при наблюдении движущихся объектов. Определению такого вида нистагма и терминологическим аспектам посвящена начальная часть работы. Обзор базируется на анализе современных и исторических работ, представленном в смешанном формате, близком к лекции. Отдельные разделы отведены описанию нейрональной организации оптокинетического нистагма, представлению о способах оптокинетической стимуляции и ее общим характеристикам, применению оптокинетического нистагма в зрительных тестах, нейрофизиологическому смыслу добавления к тестам с визуальной стимуляцией возможности исследования опорных реакций (на стабилотесте). Выводы обзора касаются критического рассмотрения и общих рекомендаций, относящихся к конструированию методик с оптокинетическим воздействием на стабилотесте.

Ключевые слова: оптокинетический тест, оптокинетический нистагм, оптокинетические ответы, опорные реакции, стабилотест, стабильграф, силовая платформа, вертикальная поза человека, моторный контроль

Optokinetic test on a stabilometric platform

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) Optokinetic test on a stabilometric platform. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 142–160. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-142-160> EDN DKEBTA

Received 4 June 2025; reviewed 31 July 2025; accepted 2 August 2025.

Funding: The work was carried out by the author independently, on an initiative basis, without external funding.

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

Abstract. The term 'optokinetic test on a stabilometric platform' describes a research approach rather than a single standardized technique. The methodology involves quantifying postural control parameters in subjects standing on a stabilometric platform while exposed to controlled moving visual stimuli. Interest in this paradigm grew in Russia during the early 2000s, coinciding with improved access to stabilometric equipment. For its broader practical application, establishing a clearly defined procedure and a reliable, straightforward method for interpreting results is essential. An analysis of contemporary Russian methodological literature indicates significant potential for the technique's further development and standardization. The emergence of this field is historically connected to the study of optokinetic nystagmus — a reflexive ocular response characterized by alternating slow pursuit and fast saccadic movements triggered by a moving visual field. This review first defines this nystagmus and discusses related terminological considerations. Drawing on an analysis of both historical and contemporary sources in a blended, lecture-like format, separate sections address the neural organization of optokinetic nystagmus, methods and general characteristics of optokinetic stimulation, its application in visual testing, and the neurophysiological rationale for integrating postural response assessment via stabilometry into visually stimulated tests. The conclusion provides a critical evaluation and general recommendations for designing protocols that combine optokinetic stimulation with stabilometric platforms.

Keywords: optokinetic test, optokinetic nystagmus, optokinetic responses, postural reactions, stabilometric platform, stabilograph, force plate, human vertical posture, motor control

Введение

В нашей стране «оптокинетический тест» или «оптокинетическая проба» на стабилоплатформе актуализировался в начале 2000-х годов, с появлением доступных образцов соответствующего оборудования. Производителями стабилоплатформ продвигалась идея значимости данного теста как способа, который «позволяет выявить изменения функции равновесия, связанные с влиянием оптокинетического нистагма, вызванного движением по экрану черных и белых полос» (Переяслов, Слива 2002). Согласно указанным авторам, предлагаемая процедура включала пять последовательных этапов. В фоновом — отвлекающая зрительная стимуляция (чередующиеся разноцветные круги), где испытуемый выполнял задание на подсчет белых кругов. В четырех основных — направленная стимуляция движущимися черно-белыми полосами. Количественный анализ был основан на сравнении расчетных показателей стабили-

метрии, зарегистрированных в различных условиях стимуляции, в условиях контроля (фоновой активности). Для реально широкого применения требовалось наличие ясной и легко применимой трактовки результатов. Наибольшие надежды связывали с возможностью выявления скрытых вестибулярных расстройств и их лучшей дифференциации с помощью стабилометрии в условиях оптокинетической стимуляции. В ранний постсоветский период интерес поддерживался еще и наличием опыта исследований и разработок в СССР. Сегодня у многих клиницистов еще в памяти усилия Л. А. Лучихина и коллег (Пальчун и др. 1984), пытавшихся соединить исследование реакций на оптическую стимуляцию с количественной оценкой регуляции вертикальной позы с помощью стабилометрии (Крюков, Гуров 2018; Лучихин и др. 2006; Памяти... 2014). На мой взгляд, интерпретации темы в данном конкретном случае прямо соотносятся с линией работ ленинградских лабиринтологов 1960-х и 1970-х годов (Вавилова 2022).

Сегодня тесты на стабилотоме с упоминанием оптокинетического воздействия представлены в публикациях на русском языке (Благинин и др. 2018; Илларионова, Грибова 2022; Коновалова и др. 2021; Кручинин и др. 2022; Лиленко и др. 2023; Марьенко и др. 2022; Насретдинова 2019; Седоченко и др. 2023). Как правило, под возможным оптокинетическим тестом на стабилотоме подразумеваются разные варианты методик — это следует из контекста. Часто тесты проводятся в отсутствие должного метрологического обеспечения измерений опорных реакций (Кубряк 2020; Кубряк и др. 2023). Описание конкретных методик в ряде публикаций не позволяет получить ясное представление об условиях тестирования. В одном из проектов клинических рекомендаций «Объективная оценка постуральной функции» от Союза реабилитологов России в конце 2010-х годов предлагалась формулировка: «стабилометрическая оптокинетическая проба — модификация классической, когда во время зрительной стимуляции (чередование движения контрастных полос) производится синхронно регистрация стабилотом». Недостатком для практики является отсутствие точного алгоритма, стандартизованных условий проведения теста и его интерпретации. При этом анализ данных стабилотомии может включать использование недостаточно пока, на мой взгляд, обоснованных расчетных показателей (Гроховский, Кубряк 2018) — например, показатель, связывавшийся с качеством функции равновесия (Благинин и др. 2018; Кручинин и др. 2022). Полагаю, что такая ситуация демонстрирует наличие важных для всех исследователей методологических проблем и актуальность дискуссии, необходимость развития и разумной стандартизации метода.

В этом контексте цель подробного рассмотрения оптокинетического теста на стабилотоме — способствовать прогрессу ис-

следований регуляции вертикальной позы человека по опорным реакциям, в том числе с помощью широкого обсуждения.

Для поиска тематических публикаций были использованы электронные базы: основная — National Center for Biotechnology Information of U.S. National Library of Medicine (PubMed), а также базы Российской государственной библиотеки (rsl.ru), Научной электронной библиотеки (eLIBRARY.RU) и университетские ресурсы. Использовались ключевые слова, связанные с оптокинетикой и регуляцией позы — примеры для PubMed, с тремя простыми ключевыми фразами и одной составной, представлены в таблице 1.

С учетом данных, что общий среднегодовой темп роста для наук о жизни составляет примерно 5% со временем удвоения в 14 лет, а скорость оцифровки публикаций за разные периоды различна (Bornmann et al. 2021), на приведенном примере можно сделать вывод, что технологии нейровизуализации и другие новые темы оттеснили относительно простые методики, подобные тестам с оптокинетической стимуляцией, на второй план, хотя интерес к теме не угас. Научный прорыв здесь пришелся на первую половину XX века (описано ниже в разделе «Рождение термина»), когда большое, относительно своего времени и данной тематики, количество публикаций выходило на немецком, голландском и датском языках. Поэтому, кроме обзора ряда современных работ, использовано много давних источников, которые редко привлекают внимание исследователей и врачей, но значимость которых сохранилась в наши дни.

Эта публикация подготовлена в рамках специальной серии для журнала «Интегративная физиология», начавшейся обсуждением «теста лимита стабильности» (Кубряк 2025) — в смешанном формате, близком к лекции, к «narrative review», и с некоторой ориентацией

Табл. 1. Динамика числа публикаций в PubMed за период, по ключевым словам, по состоянию на май 2025 г.

Table 1. Publication trends in PubMed for selected key search terms over time, as of May 2025

| | optokinetic test | optokinetic nystagmus | optokinetic responses | optokinetic + posture |
|------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1960–1970 | 13 | 169 | 19 | 18 |
| 1971–1980 | 43 | 315 | 115 | 34 |
| 1981–1990 | 99 | 636 | 324 | 63 |
| 1991–2000 | 147 | 680 | 355 | 92 |
| 2001–2010 | 130 | 451 | 306 | 84 |
| 2011–2020 | 184 | 315 | 356 | 85 |
| 2021–2025* | 108 | 135 | 183 | 37 |

на «integrative review» (de Souza et al. 2010). Предлагаемый взгляд основан в том числе на «имплицитном знании» (Collins 2010).

Оптокинетический нистагм

Оптокинетический нистагм (ОКН) — важный физиологический феномен (Robinson 2022; Tarnutzer, Straumann 2018) сам по себе, а также в контексте конструирования тестов с оптокинетической стимуляцией у человека (Kassavetis et al. 2022; Knapp et al. 2013). В этой связи уточним определение.

Оптокинетический нистагм представляет собой физиологический нистагм, возникающий при неспособности зрительной системы поддерживать стабильную фиксацию взора на движущихся объектах. Различают два типа: фиксационный ОКН (при неподвижном взгляде) и следящий ОКН (при активном отслеживании движения), механизм которых обусловлен последовательной активацией ретинальных элементов с формированием характерных фаз реакции (Roelofs 1954).

Варианты формулировок, следующих из более поздних и современных публикаций разного плана: примитивный зрительный рефлекс, активируемый движением визуальных стимулов и сохраняющийся у животных без вестибулярного аппарата, при этом его нейронные пути отличаются от вестибулярного нистагма, проявляя специфические свойства обработки движения (Bergmann et al. 1963); непроизвольные ритмичные движения глаз, стабилизирующие изображение на сетчатке при движении наблюдателя или окружающей среды, включающие чередующиеся медленные (плавное слежение) и быстрые (саккадические) фазы, обеспечивающие непрерывную фиксацию зрительных стимулов (Zhang et al. 2016); рефлекторное движение глаз, возникающее при восприятии непрерывного движения в окружающей среде, например, при виде движущихся полос или ландшафта из транспортного средства, и включающее медленную фазу слежения за движением и быструю фазу возврата глаз в исходное положение, что в совокупности способствует стабилизации изображения на сетчатке (Reynders et al. 2025).

Таким образом, ОКН — это рефлекторное чередование медленных следящих и быстрых возвратных движений глаз, возникающее при наблюдении движущихся объектов, которое используется в диагностических тестах. Сегодня интерес вызывает и оптокинетический постнистагм (Reynders et al. 2024).

Рождение термина

В начале XX века накопленный опыт наблюдений и его развитие стали проявляться находками в области моторного контроля, в том числе функции вестибуляров и движений глаз. Обычно фокус внимания исследователей (прежде всего относящихся к клинике) здесь смещен на работы и наследие знаменитого Роберта Барани (Mudry 2000). Уже в 1910-х годах обсуждали, что связанные с его деятельностью методы станут стандартной частью врачебного обследования (Pischel 1912). Среди таких методов была, например, проба на послеовращательный нистагм, который рассматривался для тестирования пилотов (Babcock 1917). Однако оптокинетический нистагм, как и другие его виды, были отмечены и иногда описывались раньше — обычно считается, что для ОКН первым это сделал в 1819-м или в 1820-е годы один из пионеров (Cavero et al. 2017) современной физиологии — Ян Евангелиста Пуркинье. Он заметил, что при длительном наблюдении движущихся объектов (например, кавалерийского парада или вращающегося колеса) после остановки движения возникает иллюзия «обратного движения». Это явление Пуркинье связывал с непроизвольными движениями глаз, которые адаптируются к движению стимула и продолжают после его остановки. Хотя и другие исследователи ранее описывали явления, касающиеся обсуждаемого феномена: например, Уильям Уэллс или его конкуренты — дед и отец признанного автора эволюционной теории Дарвина (Wade, Brožek 2001). Полагаю, что утверждение о том, что те или иные феномены «открыты» в последние 100–200 лет, связано с особенностями современного восприятия прошлого, формирования науки как индустрии (Кубряк 2020) и презентации доступных знаний, развития терминологии. Существуют аргументированные представления о чрезвычайно длительной истории обсуждаемой темы: например, описываются упоминания нистагма и других непроизвольных движений глаз в древних культурах — от Египта и Месопотамии до Китая, Индии и Древней Греции (Gerb et al. 2023).

Огромный вклад в физиологию зрения внес Гельмгольц (Wade 2021), который подготовил базу для развития обсуждаемой темы и также подчеркивал заслуги Пуркинье (Wade, Brožek 2001). Необходимо особо упомянуть работы представителей школы Рудольфа Магнуса — Райдемакера и де Клейна, которые внесли фундаментальный вклад в понимание механизмов оптокинетического нистагма (Hogenhuis 2008;

van der Meulen 1950). В современной отечественной литературе (Апаев 2021; Коскин, Ковальская 2012) обычно отмечается главная роль Пуркинью в теме «оптокинетического нистагма», со ссылками, ведущими в итоге к публикациям 1960-х годов лаборатории физиологии вестибулярного аппарата Института физиологии им. И. П. Павлова (Кисляков, Неверов 1966).

Следует отметить, что термин «оптокинетический нистагм» был официально введен в 1929 году на Международном офтальмологическом конгрессе (XIII International ophthalmological congress... 1929) по предложению Густава Борриса, который использовал название «optischer nystagmus» в 1926 году (Borries 1926; Roelofs 1954).

Нейронная организация

Вариант схематического представления нейронных путей для ОКН у человека (рис. 1) подготовлен на основе типовых изображений (London 1982; Papagnan, Brodsky 2014; Zhang et al. 2016).

Моторные нейроны в левом (правом) NOT (nucleus of the optic tract, ядро оптического тракта) обеспечивают исключительно левостороннее (правостороннее) вращение. Зрительная информация поступает в NOT через два основных пути: прямой подкорковый путь (ретинофугальные проекции) и опосредованный корковый путь, через зрительную кору (Zhang et al. 2016). Есть мнение, что ОКН и зрачковые реакции модулируются сходными процессами внимания, но управляются разными нейронными механизмами: ОКН — визуомоторной системой, а зрачковые реакции — вегетативной нервной системой (Kanari, Kikuchi 2025). Оптокинетическая стимуляция с цветными решетками влияет на восприятие интеграции и разделения движущихся визуальных компонентов, при этом цвет и направление движения модулируют динамику перцептивной неопределенности (Wegner et al. 2021).

Существуют сведения (McAssey et al. 2022), что у правой и левой мозг может по-разному обрабатывать зрительное движение, что, не исключено, влияет на ОКН. В частности, указанные авторы отмечают, что у левой более выражены различия в реакции мозга на согласованные и хаотичные зрительные стимулы, особенно в области поясной извилины, отвечающей за объединение зрительных и вестибулярных сигналов. Поскольку эта зона участвует в восприятии движения, ее асимметричная активность у правой и левой может объяснять индивидуальные особенности нистагма. Другие авторы отмечают, например, что моделирование

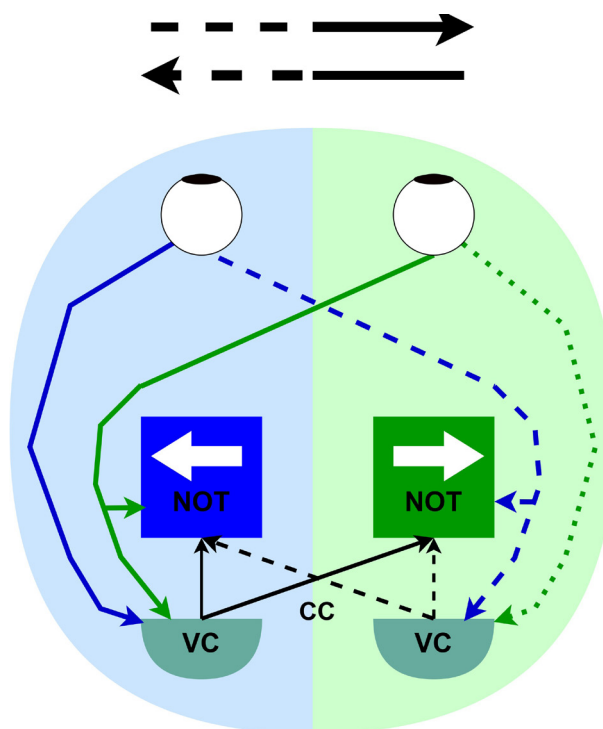


Рис. 1. Нейронная организация оптокинетического нистагма. Зеленым обозначены пути от правого глаза, синим — от левого. Сплошные линии — информация от правого зрительного поля (campum visus dextrum). Пунктирные линии — информация от левого зрительного поля (campum visus sinistrum). Сокращения: NOT (nucleus tractus optici) — ядро оптического тракта; VC (cortex visualis) — зрительная кора; CC (corpus callosum) — мозолистое тело

Fig. 1. Neuronal organization of optokinetic nystagmus. Pathways from the right eye are shown in green, and those from the left eye in blue. Solid lines represent information from the right visual field (campum visus dextrum). Dashed lines represent information from the left visual field (campum visus sinistrum). Abbreviations: NOT (nucleus tractus optici) — nucleus of the optic tract; VC (cortex visualis) — visual cortex; CC (corpus callosum) — corpus callosum

ОКН указывает на два функционально различных нейронных пути обработки зрительного движения — транзистентный и устойчивый, различающиеся по пространственно-временным характеристикам и скорости реакции (Miura et al. 2019). Свежие работы (Du et al. 2024) представляют иерархическую организацию коры головного мозга человека, включая локальные сенсорные и моторные сети первого порядка, прилегающие к ним распределенные сети второго порядка и высокоуровневые ассоциативные сети третьего порядка, которые формируют повторяющиеся кластеры с функциональной специализацией, что может влиять на такие

процессы, как ОКН, через взаимодействие зрительных и моторных сетей. Отмечают (Murphy, Monteiro 2024), что организация мозга человека, включая специфические архитектурные и молекулярные особенности первичной зрительной коры, играет важную роль в ОКН, что связано с взаимодействием зрительных и двигательных путей, а также с пластичностью синапсов и обменом гамма-аминомасляной кислоты в корковых структурах.

Иными словами, сегодня полагают, что NOT-нейроны контролируют движение глаз через прямые и корковые зрительные пути, а индивидуальные особенности ОКН имеют комплексный характер, связанный с функциональной асимметрией, организацией корковых сетей и нейробиохимическими процессами.

Предъявление оптокинетической стимуляции

Способы предъявления оптокинетической стимуляции могут основываться на применении вращающихся цилиндров (барабанов) разного размера с внешней или внутренней «рабочей» стороной, лент или дисплеев с соответствующими изображениями, где скорость движения и примеры паттернов могут быть различными. Стимулы могут быть в виде случайных точек, движущихся вверх или вниз, вправо или влево, черных и белых полос, букв, изображений игрушек и так далее (Brandt, Strupp 2005; Enoksson 1956; Harcourt 1969; Kanari et al. 2017; Min et al. 2024; Rubinstein, Abel 2011; Zhu et al. 2025) (рис. 2). Оптимальной является стимуляция, полностью заполняющая поле зрения, например, вращающаяся оптокинетическая арена, внутри которой находится испытуемый.

Сегодня уделяется большое внимание конструированию оптокинетических тестов с использованием виртуальной реальности (Александров и др. 2023; Cooper et al. 2018; Geisinger et al. 2022; Reynders et al. 2025). Применимость подхода имеет широкие перспективы в разных областях: например, обсуждается, что оптокинетическая стимуляция в виртуальной реальности провоцирует векции (иллюзию движения) и постуральные реакции (Keshavarz et al. 2015; Nürnberger et al. 2021; Zhao et al. 2025).

Иными словами, оптокинетическая стимуляция может предъявляться с помощью вращающихся барабанов, дисплеев с разнообразными паттернами или технологий виртуальной реальности, причем оптимальным считается стимул, полностью заполняющий поле зрения.

Характеристики оптокинетической стимуляции

Все оптокинетические стимулы можно условно разделить на семь типов: горизонтальные и вертикальные (см. рис. 2), диагональные, вращающиеся, смешанные, с изменением скорости движения стимула, модифицированные с закрыванием глаз (Гурфинкель и др. 1965; Economides et al. 2020; Garbutt et al. 2003; Tsutsumi et al. 2007). Смысл применения различных видов оптокинетической стимуляции связан с принципами мультисенсорной интеграции (Leigh, Zee 2015). Отличающиеся пространственной ориентацией стимулы, как следует из сведений об организации моторного контроля, активируют разные части мозга (Dieterich, Brandt 2015). При этом стимулы могут быть черно-белыми или цветными, отличаться яркостью и контрастностью. Другие характеристики, которые могут

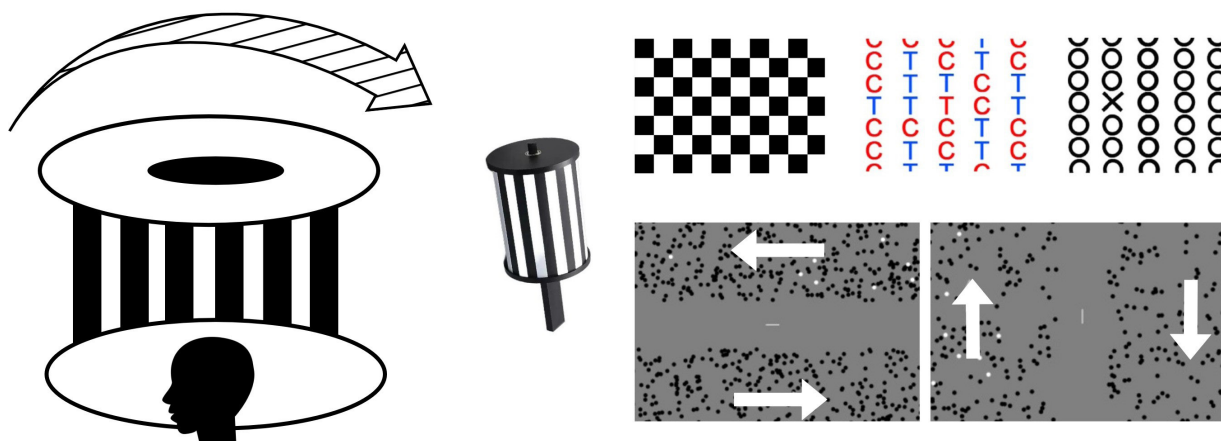


Рис. 2. Варианты оптокинетических стимулов и их предъявления

Fig. 2. Types of optokinetic stimuli and their presentation

влиять на регуляцию позы, — например, расстояние до целевого экрана (De Blasiis et al. 2024).

В случае оптокинетической стимуляции, кроме поля зрения и способа предъявления, вида стимулов, очень важное значение имеет скорость их движения и длительность предъявления. Например, на основе публикаций разных лет можно составить мнение, что «рабочая» скорость стимулов в каких-то случаях может быть выше $120^\circ/\text{с}$, а оптимальная в виртуальной реальности для баланса между индукцией векции и развитием «киберболезни» составляет $30\text{--}60^\circ/\text{с}$ и что скорости ниже $20^\circ/\text{с}$ могут быть недостаточны для векции, а выше $80^\circ/\text{с}$ повышают риск «киберболезни», а для стабиллоплатформенных тестов адекватным может быть примерно $40\text{--}70^\circ/\text{с}$ (Bonato et al. 2008; Dichgans, Brandt 1973; Luo et al. 2018; Sadeghpour, Otero-Millan 2020; Wibble 2024; Wibble et al. 2020) или ниже для чувствительных категорий пациентов (Komagata et al. 2021). Иными словами, этот параметр вариативен и связан с целевой методикой.

То есть любой тип оптокинетической стимуляции может быть выбран для теста на стабиллоплатформе (при соблюдении соответствующих условий для испытуемого или пациента — в том числе учета противопоказаний), исходя из цели исследования. При этом следует учитывать, по крайней мере: формат предъявления стимулов, их пространственную ориентацию, вид, скорость и методику воздействия, включая комбинации. Цвет стимулов тоже может влиять на оптокинетические ответы.

Оптокинетические тесты без стабиллоплатформы

Условно «стандартный» тест на ОКН (без стабиллоплатформы) сегодня, как правило, предполагает регистрацию оптокинетических «ответов» на движущиеся в поле зрения испытуемого стимулы (Min et al. 2024; Zhu et al. 2025). Количественные характеристики, такие, как, например, амплитуда, частота и скорость медленной фазы, оцениваются по сравнению с «нормой» — подробные обсуждения оптокинетических параметров и протоколов доступны в специальной литературе (Jacobson et al. 2021).

Давно известны методики проверки остроты зрения с помощью ОКН (Lewkonja 1969). Использовались методы оптокинетической стимуляции для объективной оценки зрительных функций у детей младшего возраста (Harcourt 1969). Подобные способы вновь актуализируются (Turuwhenua et al. 2024). Эти и другие

похожие работы касаются накопленного уже к середине XX века опыта исследований ОКН для клиники — например, в обзоре по ОКН за 1954–1960 годы отмечалась ценность методик с ОКН для выявления поражений теменной доли мозга, дифференциальной диагностики органических и функциональных зрительных расстройств, а также объективной оценки зрения у пациентов, неспособных к вербальному контакту (Reinecke 1961).

В 1990-е годы клиницисты (Konijnenberg, Kingma 1995) полагали, что комбинированная визуально-вестибулярная стимуляция с асинхронно движущейся мишенью улучшает дифференциальную диагностику пациентов с различными патологиями, такими, как болезнь Меньера, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) и последствия хлыстовой травмы. Преимущества оптокинетических тестов связывали с высокой воспроизводимостью и большей надежностью по сравнению с традиционными ротационными пробами. Однако сегодня для диагностики периферических вестибулопатий обычно применяют мануальные тесты с элементами объективизации (Парфенов и др. 2024). Спустя 30 лет коллектив авторов с участием Германа Кингма вновь обращает внимание на недостаточную объективность мануальных диагностических проб (Hentze et al. 2025).

Простые и доступные методики с ОКН видятся ценным инструментом для диагностики и мониторинга состояний, поскольку позволяют оценить функцию как сенсорной, так и моторной системы, а также выявлять асимметрии, характерные для определенных патологий (Hale et al. 2024; Papanagnu, Brodsky 2014).

Смысл добавления стабиллоплатформы

Соматосенсорная интеграция объединяет проприоцептивные, вестибулярные и зрительные сигналы для постурального контроля, где зрение компенсирует недостаток соматосенсорной информации, обеспечивая пространственную ориентацию и коррекцию позы (Peterka 2002; Winter et al. 2023). Есть мнение, что зрительная афферентация модулирует динамику постурального контроля, определяя преобладание обратной связи на коротких временных отрезках ($<500\text{ мс}$) и переход к инерционным процессам на длинных ($>1000\text{ мс}$), отражая ключевую роль зрения в организации каскадной регуляции позы (Mangalam, Kelty-Stephen 2021). При этом характер наблюдаемого объекта (изображения) может влиять на регистрируемые с помощью

стабилоплатформы параметры равновесия (Kubryak, Grohovsky 2015), что можно трактовать и как свойства «постурального якоря» (Cooper et al. 2018).

Существует представление, что проприоцепторы глазодвигательных мышц передают данные о движениях глаз, которые интерпретируются как смещение тела, и второе — об «эфферентной копии», согласно которому центральная нервная система использует копию двигательной команды для предвосхищения движений глаз и компенсации их в контексте сохранения зрительной стабильности (Aoki et al. 2016; Chaudhary et al. 2022; Glasauer et al. 2005; Guerraz, Bronstein 2008; Murakami, Cavanagh 1998; 2001). Акцент сегодня делается на второе (рис. 3).

Роль зрения в регуляции вертикальной позы давно изучается (Berthoz et al. 1979; Dichgans et al. 1972; Nashner, Berthoz 1978; Nashner et al. 1982; Redfern et al. 2001). Существует «пласт»

малодоступных сегодня старинных работ, описанных Виктором Гурфинкелем, например, опыты 1927 года в России с кефалографией при смотре на крутящийся картонный диск с изображенной спиралью (Гурфинкель и др. 1965). Однако широкое включение постурографии в исследования влияния оптокинетической стимуляции на регуляцию позы во многом обеспечено активностью Льюиса Нэшнера и его коллег в конце XX и начале XXI века, как и в случае для «теста лимита стабильности» (Кубряк 2025).

Таким образом, объединение в комплекс стабилоплатформы и средств оптокинетической стимуляции обеспечивает возможность объективной оценки влияния зрительного входа на постуральный контроль, включая анализ механизмов интеграции сенсорных сигналов и роли «эфферентной копии» движений глаз в поддержании стабильной позы.

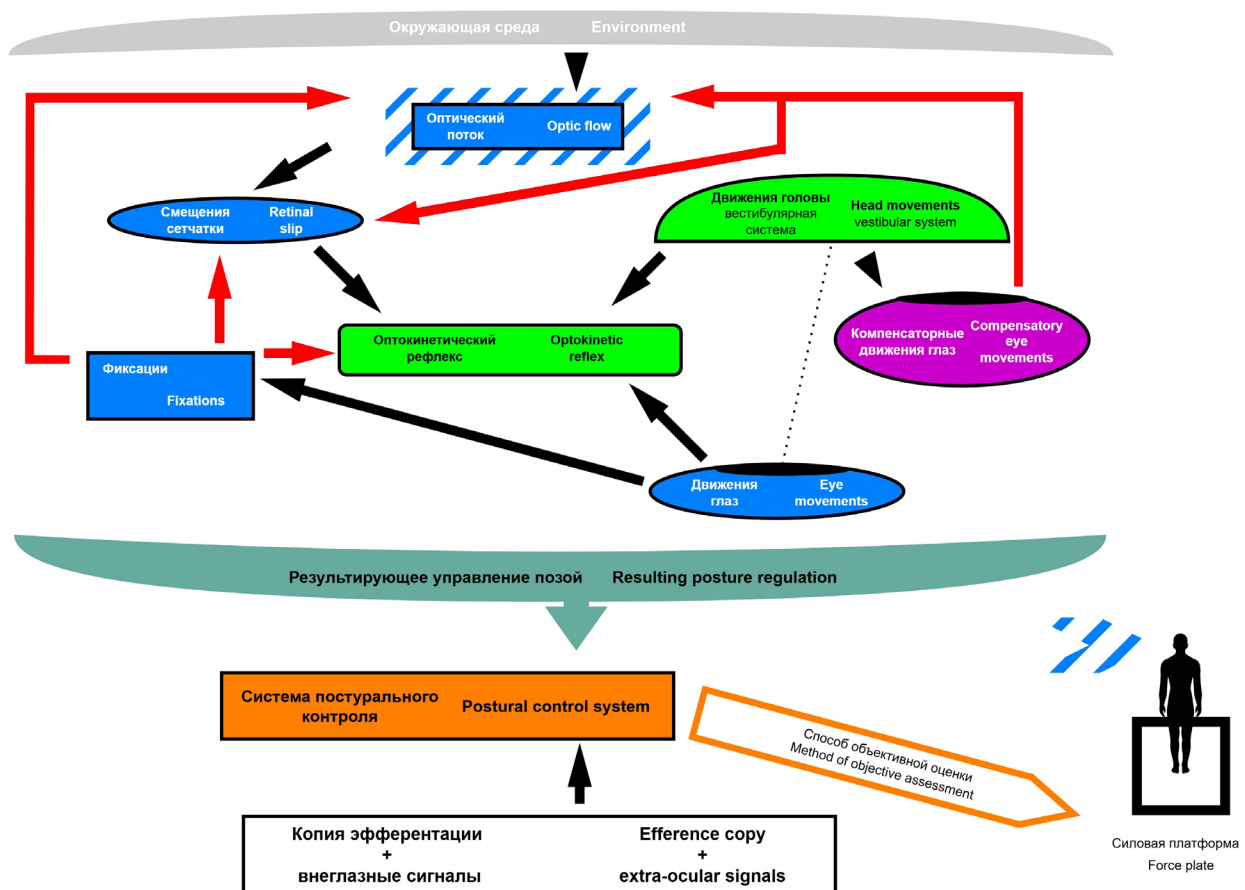


Рис. 3. Сенсомоторная модель дифференциации самодвижения и внешнего движения на основе зрительно-вестибулярного взаимодействия. Синим выделены элементы только визуальной системы, зеленым — только вестибулярной, а фиолетовым — интегрированные. Черные стрелки обозначают генерацию сигнала, а красные — подавление (Адаптировано из Chaudhary et al. 2022)

Fig. 3. A sensorimotor model for differentiating self-motion from object-motion based on visual-vestibular interaction. Blue: visual-only elements; green: vestibular-only; purple: integrated components. Black arrows: signal generation; red arrows: suppression (Adapted from Chaudhary et al. 2022)

Реализация оптокинетического теста с оценкой позы

Различные производители постурографического оборудования и комплексов, а также авторы используют различные протоколы для оптокинетического теста — приведем примеры.

В работе (Nishino et al. 2021) тест с оптокинетической стимуляцией выполнялся в положении испытуемого стоя на платформе, покрытой мягкой термопластичной подушкой, для акцента на вестибулярную и зрительную составляющие контроля позы. Визуальный стимул предъявлялся на экране перед испытуемым в виде движущихся полос или имитации движения вперед («туннельный» режим). Горизонтальное движение полос происходило со скоростью 16% от максимальной шкалы программного обеспечения, а «туннельное» движение — со скоростью 4%, без вращательных компонентов. Один вариант теста длился 30 секунд. Тест проводили в контролируемых условиях: стандартное освещение, отсутствие внешних раздражителей, после предварительного отдыха испытуемых и исключения влияния факторов, таких как употребление кофеина или алкоголя за 48 часов до исследования. Участники сохраняли позу с вытянутыми вперед руками и не использовали дополнительных опор. Оценивали следующие параметры пострального контроля: площадь колебаний общего центра давления (в квадратных миллиметрах); средняя скорость колебаний по двум осям (в миллиметрах в секунду); а также комплексные расчетные показатели при стимуляции вправо, влево и при туннельной стимуляции.

Широко известен «Тест сенсорной организации», разработанный ранее существовавшей компанией Льюиса Нэшнера, выступившей «законодателем мод» в данной области (Кубряк 2025). Он проводится для оценки постральной стабильности путем последовательной оценки сенсорных входов, включая вариант оптокинетической стимуляции. В ходе теста для испытуемого реализуются шесть условий, каждое длительностью 20 секунд, с тремя повторениями. Оптокинетический компонент активируется в условиях 3, 4 и 6, где визуальное окружение (физическая поверхность) двигается соотносительно с колебаниями тела участника в передне-заднем направлении, создавая сенсорный конфликт. В условиях 4 и 6 дополнительно имитируется нестабильная опора. Результат рассчитывается в виде комплексного показателя на основе оценки отклонения центра масс от теоретического предела устойчи-

вости (12,5°), где меньшие колебания соответствуют более высоким баллам. Сенсорные соотношения (визуальное, вестибулярное, соматосенсорное) вычисляются из сравнения результатов на разных этапах теста (Perussa et al. 2021; Pletcher et al. 2017).

Данные примеры далеко не исчерпывают возможные варианты тестов на стабилотформе с применением оптокинетической стимуляции. Как следует из анализа приведенной в данном обзоре литературы, число возможных комбинаций для конструирования тестов подобного типа чрезвычайно велико, а меры для результатов весьма различны.

Заключение

Сегодня определением «оптокинетический тест на стабилотформе» могут обозначаться очень разнообразные процедуры, разработанные с различными целями и выполняемые с помощью разных приспособлений, в отличающихся друг от друга условиях. При конструировании методики проведения оптокинетического теста на стабилотформе можно обсуждать, как минимум, пять вопросов:

первый — выбор длительности, последовательности и пространственной ориентации предъявляемых оптокинетических стимулов (например, вверх и вниз, влево и вправо, по диагонали, вращающиеся и так далее, включая комбинации);

второй — выбор параметров стимулов, таких как размер, форма, скорость движения, цвет, фон, яркость и контрастность, степень упорядоченности;

третий — выбор способа предъявления стимулов (например, с помощью компьютерного экрана, шлема виртуальной реальности, оптокинетического барабана, оптокинетической арены, светодиодной ленты и так далее, с их специфическими характеристиками), охвата полей зрения для успешной реализации целевого предъявления стимулов, и другое;

четвертый — выбор способа размещения испытуемого на стабилотформе, включая вертикальное стояние на двух ногах (например, стопы вместе, пятки вместе, стопы врозь и так далее), на одной ноге, или иное расположение тела;

пятый — выбор стабилотформы (например, размер), типа опорной поверхности (например, мягкая или твердая), программного обеспечения (например, для своевременного начала и необходимого режима регистрации во время оптокинетической стимуляции;

одновременной записи опорных реакций и движений глаз с помощью включенных в систему датчиков) и другое.

Однако ключевым остается конструирование смысла того или иного теста, а также способов анализа данных для получения надежных результатов и их сопоставления. Отдельного разбора, выходящего за рамки данного обзора, заслуживает проблема выбора расчетных показателей в стабилметрическом исследовании и метрологического обеспечения.

На мой взгляд, потенциал комплексирования исследования опорных реакций человека (на стабиллоплатформе) с оптокинетическим воздействием до сих пор полностью не раскрыт. Думаю, что это может быть связано с расхождением во времени блестящих исследователей визуальной системы и моторного контроля, которые совершали грандиозные научные прорывы преимущественно в первой половине XX века, и появлением доступных стабиллоплатформ и вычислительных возможностей нашего вре-

мени. Вторая причина — оттеснение на второй план других методов в связи с триумфом технологий нейровизуализации. Однако сегодня сочетания «старых» методов с современной техникой и способами обработки данных могут дать новое качество диагностики. В этой связи полагаю важным обратить особое внимание на конструирование методик и точность их описания в диссертационных и прочих исследованиях для обмена опытом и 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

- Александров, В. В., Лемак, С. С., Тихонова, К. В. и др. (2023) Биомехатроника — космические исследования. *Пилотируемые полеты в космос*, № 4 (49), с. 77–94.
- Апаев, А. В. (2021) Нистагм: распространенность, классификация, патогенез (обзор литературы). *Российская педиатрическая офтальмология*, т. 16, № 2, с. 53–60. <https://doi.org/10.17816/rpoj70982>
- Благинин, А. А., Синельников, С. Н., Ляшедько, С. П., Глушков, Р. С. (2018) Влияние оптокинетического и стадокинетического воздействий на пространственную ориентировку операторов авиационного профиля. *Военно-медицинский журнал*, т. 339, № 2, с. 44–49.
- Вавилова, А. А. (2022) О некоторых ярких страницах в истории вестибулологии XX века. Исторический обзор, дискуссионные вопросы. Часть 2. Вызовы авиакосмической медицины. *Российская оториноларингология*, т. 21, № 3, с. 137–147. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-137-147>
- 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.
- Илларионова, Е. М., Грибова, Н. П. (2022) Вестибулярная мигрень. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 122, № 5, с. 78–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205178>
- Кисляков, В. А., Неверов, В. П. (1966) *Реакция глазодвигательной системы на движение объектов в поле зрения: оптокинетический нистагм*. М.; Л.: Наука, 53 с.
- Коновалова, Н. Г., Артемьев, А. А., Ахметзянов, Р. Е. (2021) Особенности постуральной регуляции подростков, занимающихся эстрадным танцем, по данным стабилметрии. *Спортивная медицина: наука и практика*, т. 11, № 3, с. 28–33. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.3.9>
- Коскин, С. А., Ковальская, А. А. (2012) Объективное измерение остроты зрения на основе оптокинетического нистагма. Современные методы нистагмографии. *Офтальмологические ведомости*, т. 5, № 1, с. 52–57.
- Кручинин, П. А., Кручинина, А. П., Кудряшов, И. А. и др. (2022) Количественная оценка изменения функционального состояния человека за время полета летательного аппарата. *Мехатроника, автоматизация, управление*, т. 23, № 12, с. 651–660. <https://doi.org/10.17587/mau.23.651-660>
- Крюков, А. И., Гуров, А. В. (2018) Кафедра оториноларингологии лечебного факультета Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России: от истоков до современности. *Вестник оториноларингологии*, т. 83, № 1, с. 4–10. <https://doi.org/10.17116/otorino20188314-10>
- Кубряк, О. В. (2020) Как техника предшествует науке (на примере силовых платформ). *Гуманитарный вестник*, вып. 2 (82), с. 1–13. <https://doi.org/10.18698/2306-8477-2020-2-656>
- Кубряк, О. В. (2025) Тест «лимита стабильности» вертикальной позы человека на стабиллоплатформе. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 26–40. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-26-40>

- Кубряк, О. В., Мезенчук, А. И., Пак, С. А. (2023) Применение стабилотформ 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>
- Лиленко, С. В., Сугарова, С. Б., Лиленко, А. С., Костевич, И. В. (2023) Скрининг-тестирование и компьютеризированная вестибулометрия при вестибулярном нейроните. *Медицинский совет*, т. 17, № 6, с. 104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2022-007>
- Лучихин, Л. А., Скворцов, Д. В., Кононова, Н. А., Востоков, А. В. (2006) Постурографическая экспресс-диагностика функционального состояния системы равновесия в вестибулологии. *Вестник оториноларингологии*, № 1, с. 13–17. PMID: 16482003
- Марьенко, И. П., Можейко, М. П., Лихачев, С. А. (2022) Алгоритм выбора методов физической реабилитации у пациентов с атаксией. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*, т. 12, № 4, с. 414–421. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.034>
- Насретдинова, М. Т. (2019) Изменения стабилотметрических показателей у пациентов с системным головокружением. *Оториноларингология. Восточная Европа*, т. 9, № 2, с. 135–139.
- Пальчун, В. Т., Лучихин, Л. А., Патрин, А. Ф. (1984) Способ диагностики скрытых вестибулярных расстройств. Патент SU1126285A1. Дата регистрации 27.01.1983. Выдано Роспатентом.
- Памяти Льва Александровича Лучихина. (2014) *Вестник оториноларингологии*, № 6, с. 87. <https://doi.org/10.17116/otorino2014687>
- Парфенов, В. А., Замерград, М. В., Зайцева, О. В. и др. (2024) Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика, лечение, реабилитация. Современные представления о роли беттагистина в комплексном лечении пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, т. 16, № 5, с. 120–130. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-5-120-130>
- Переяслов, Г. А., Слива, С. С. (2002) Методическое обеспечение стабилотанализатора «Стабилан 01». *Известия ЮФУ. Технические науки*, т. 28, № 5, с. 82–88.
- Седоченко, С. В., Савинкова, О. Н., Попова, И. Е. (2023) Анализ билатеральных стабилотметрических характеристик квалифицированных прыгунов в воду при воздействии оптокинетического нистагма. *Человек. Спорт. Медицина*, т. 23, № S2, с. 19–23.
- Aoki, S., Kawano, A., Terao, M., Murakami, I. (2016) Time dilation in a perceptually jittering dot pattern. *Journal of Vision*, vol. 16, no. 14, article 2. <https://doi.org/10.1167/16.14.2>
- Babcock, H. L. (1917) Some observations on the Bárány tests as applied to aviators. *Boston Medical and Surgical Journal*, vol. 177, no. 24, pp. 840–843. <https://doi.org/10.1056/NEJM191712131772404>
- Bergmann, F., Chaimovitz, M., Gutman, J., Zelig, S. (1963) Optokinetic nystagmus and its interaction with central nystagmus. *The Journal of Physiology*, vol. 168, no. 2, pp. 318–331. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1963.sp007194>
- Berthoz, A., Lacour, M., Soechting, J. F., Vidal, P. P. (1979) The role of vision in the control of posture during linear motion. *Progress in Brain Research*, vol. 50, pp. 197–209. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60820-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60820-1)
- Bonato, F., Bubka, A., Palmisano, S. et al. (2008) Vection change exacerbates simulator sickness in virtual environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, vol. 17, no. 3, pp. 283–292. <https://doi.org/10.1162/pres.17.3.283>
- Bornmann, L., Haunschild, R., Mutz, R. (2021) Growth rates of modern science: A latent piecewise growth curve approach to model publication numbers from established and new literature databases. *Humanities & Social Sciences Communications*, vol. 8, no. 1, article 224. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00903-w>
- Borries, G. (1926) *Fixation und Nystagmus*. Kopenhagen: Th. Linds Eftf. Publ., 112 p.
- Brandt, T., Strupp, M. (2005) General vestibular testing. *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 2, pp. 406–426. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.009>
- Cavero, I., Guillon, J.-M., Holzgrefe, H. H. (2017) Reminiscing about Jan Evangelista Purkinje: A pioneer of modern experimental physiology. *Advances in Physiology Education*, vol. 41, no. 4, pp. 528–538. <https://doi.org/10.1152/advan.00068.2017>
- Chaudhary, S., Saywell, N., Taylor, D. (2022) The differentiation of self-motion from external motion is a prerequisite for postural control: A narrative review of visual-vestibular interaction. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 16, article 697739. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.697739>
- Collins, H. (2010) *Tacit and explicit knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 200 p.
- Cooper, N., Cant, I., White, M. D., Meyer, G. F. (2018) Perceptual assessment of environmental stability modulates postural sway. *PLoS One*, vol. 13, no. 11, article e0206218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206218>
- De Blasiis, P., Fullin, A., De Girolamo, C. I. et al. (2024) Posture and vision: How different distances of viewing target affect postural stability and plantar pressure parameters in healthy population. *Heliyon*, vol. 10, no. 21, article e39257. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39257>
- 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. 1-1, pp. 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Dichgans, J., Brandt, T. (1973) Optokinetic motion sickness and pseudo-Coriolis effects induced by moving visual stimuli. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 76, no. 1-6, pp. 339–348. <https://doi.org/10.3109/00016487309121519>

- Dichgans, J., Held, R., Young, L. R., Brandt, T. (1972) Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*, vol. 178, no. 4066, pp. 1217–1219. <https://doi.org/10.1126/science.178.4066.1217>
- Dieterich, M., Brandt, T. (2015) The bilateral central vestibular system: Its pathways, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1343, no. 1, pp. 10–26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12585>
- Du, J., DiNicola, L. M., Angeli, P. A. et al. (2024) Organization of the human cerebral cortex estimated within individuals: Networks, global topography, and function. *Journal of Neurophysiology*, vol. 131, no. 6, pp. 1014–1082. <https://doi.org/10.1152/jn.00308.2023>
- Economides, J. R., Suh, Y.-W., Simmons, J. B. et al. (2020) Vertical optokinetic stimulation induces diagonal eye movements in patients with idiopathic infantile nystagmus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 61, no. 6, article 14. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.14>
- Enoksson, P. (1956) Optokinetic nystagmus in brain lesions. *Acta Ophthalmologica*, vol. 34, no. 3, pp. 163–184. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1956.tb03347.x>
- Garbutt, S., Han, Y., Kumar, A. N. et al. (2003) Vertical optokinetic nystagmus and saccades in normal human subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 44, no. 9, pp. 3833–3841. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0066>
- Geisinger, D., Engelberg, K., Suarez, H. et al. (2022) Slower velocity perception with stronger optokinetic nystagmus: A paradoxical perception in virtual reality. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 441, article 120384. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120384>
- Gerb, J., Brandt, T., Huppert, D. (2023) Historical descriptions of nystagmus and abnormal involuntary eye movements in various ancient cultures. *Science Progress*, vol. 106, no. 3, article 00368504231191986. <https://doi.org/10.1177/00368504231191986>
- Glasauer, S., Schneider, E., Jahn, K. et al. (2005) How the eyes move the body. *Neurology*, vol. 65, no. 8, pp. 1291–1293. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175132.01370.fc>
- Guerraz, M., Bronstein, A. M. (2008) Ocular versus extraocular control of posture and equilibrium. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*, vol. 38, no. 6, pp. 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.09.007>
- Hale, D. E., Reich, S., Gold, D. (2024) Optokinetic nystagmus: Six practical uses. *Practical Neurology*, vol. 24, no. 4, pp. 285–288. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003772>
- Harcourt, B. (1969) Special forms of examination. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 62, no. 6, pp. 557–561. <https://doi.org/10.1177/003591576906200612>
- Hentze, M., Hougaard, D. D., Kingma, H. (2025) The intra-examiner variability in and accuracy of traditional manual diagnostics of benign paroxysmal positional vertigo: A prospective observational cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 14, no. 2, article 434. <https://doi.org/10.3390/jcm14020434>
- Hogenhuis, L. A. H. (2008) Book VIII — ‘On the origin of movement’. History. In: *Cognition and recognition: On the origin of movement*. Leiden: Brill Publ., pp. 301–322. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004168367.i-353.58>
- Jacobson, G. P., Shepard, N. T., Barin, K. et al. (2021) *Balance function assessment and management*. 3rd ed. San Diego: Plural Publ., 717 p.
- Kanari, K., Kikuchi, M. (2025) OKN and pupillary response modulation by gaze and attention shifts. *Journal of Eye Movement Research*, vol. 18, no. 2, article 11. <https://doi.org/10.3390/jemr18020011>
- Kanari, K., Sakamoto, K., Kaneko, H. (2017) Effect of visual attention on the properties of optokinetic nystagmus. *PLoS One*, vol. 12, no. 4, article e0175453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175453>
- Kassavetis, P., Kaski, D., Anderson, T., Hallet, M. (2022) Eye movement disorders in movement disorders. *Movement Disorders Clinical Practice*, vol. 9, no. 3, pp. 284–295. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13413>
- Keshavarz, B., Riecke, B. E., Hettinger, L. J., Campos, J. L. (2015) Vection and visually induced motion sickness: How are they related? *Frontiers in Psychology*, vol. 6, article 472. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00472>
- Knapp, C. M., Proudlock, F. A., Gottlob, I. (2013) OKN asymmetry in human subjects: A literature review. *Strabismus*, vol. 21, no. 1, pp. 37–49. <https://doi.org/10.3109/09273972.2012.762532>
- Komagata, J., Sugiura, A., Takamura, H. et al. (2021) Effect of optokinetic stimulation on weight-bearing shift in standing and sitting positions in stroke patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 57, no. 1, pp. 13–23. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06184-5>
- Konijnenberg, J. J., Kingma, H. (1995) Visuo-vestibular interaction measurements: An alternative for rotation tests with better discriminatory power? *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 115-1, suppl. 520, pp. 194–198. <https://doi.org/10.3109/00016489509125226>
- Kubryak, O. V., Grohovsky, S. S. (2015) Shift in vertical stance parameters in humans viewing different images. *Human Physiology*, vol. 41, no. 2, pp. 162–165. <https://doi.org/10.1134/S0362119715010089>
- Leigh, R. J., Zee, D. S. (2015) *The neurology of eye movements*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 1136 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780199969289.001.0001>
- Lewkonia, I. (1969) Objective assessment of visual acuity by induction of optokinetic nystagmus. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 53, no. 9, pp. 641–644. <https://doi.org/10.1136/bjo.53.9.641>
- London, R. (1982) Optokinetic nystagmus: A review of pathways, techniques and selected diagnostic applications. *Journal of the American Optometric Association*, vol. 53, no. 10, pp. 791–798.

- Luo, H., Wang, X., Fan, M. et al. (2018) The effect of visual stimuli on stability and complexity of postural control. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 48. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00048>
- Mangalam, M., Kelty-Stephen, D. G. (2021) Hypothetical control of postural sway. *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 18, no. 176, article 20200951. <https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0951>
- McAssey, M., Brandt, T., Dieterich, M. (2022) EEG analysis of the visual motion activated vection network in left- and right-handers. *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, article 19566. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21824-x>
- Min, X., Rehman, F. U., Jing, W. et al. (2024) Preliminary study on the computer-based optokinetic nystagmus analyzer to detect the visual acuity of preschool children. *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 72, suppl. 2, pp. S162–S166. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2683_23
- Miura, K., Takemura, A., Taki, M., Kawano, K. (2019) Model of optokinetic responses involving two different visual motion processing pathways. *Progress in Brain Research*, vol. 248, pp. 329–340. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.02.005>
- Mudry, A. (2000) Robert Barany (1876–1936). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 68, no. 4, p. 507. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.507>
- Murakami, I., Cavanagh, P. (1998) A jitter after-effect reveals motion-based stabilization of vision. *Nature*, vol. 395, no. 6704, pp. 798–801. <https://doi.org/10.1038/27435>
- Murakami, I., Cavanagh, P. (2001) Visual jitter: Evidence for visual-motion-based compensation of retinal slip due to small eye movements. *Vision Research*, vol. 41, no. 2, pp. 173–186. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(00\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(00)00237-6)
- Murphy, K. M., Monteiro, L. (2024) Anatomical and molecular development of the human primary visual cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 18, article 1427515. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1427515>
- Nashner, L. M., Berthoz, A. (1978) Visual contribution to rapid motor responses during postural control. *Brain Research*, vol. 150, no. 2, pp. 403–407. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90291-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90291-3)
- Nashner, L. M., Black, F. O., Wall, C. III (1982) Adaptation to altered support and visual conditions during stance: Patients with vestibular deficits. *Journal of Neuroscience*, vol. 2, no. 5, pp. 536–544. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.02-05-00536.1982>
- Nishino, L. K., Rocha, G. D., de Souza, T. S. A. et al. (2021) Protocol for static posturography with dynamic tests in individuals without vestibular complaints using the Horus system. *Codas*, vol. 33, no. 3, article e20190270. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202019270>
- Nürnberger, M., Klingner, C., Witte, O. W., Brodoehl, S. (2021) Mismatch of visual-vestibular information in virtual reality: Is motion sickness part of the brains attempt to reduce the prediction error? *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 757735. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.757735>
- Papanagnu, E., Brodsky, M. C. (2014) Is there a role for optokinetic nystagmus testing in contemporary orthoptic practice? Old tricks and new perspectives. *American Orthoptic Journal*, vol. 64, no. 1, pp. 1–10. <https://doi.org/10.3368/aoj.64.1.1>
- Perucca, L., Robecchi Majnardi, A., Frau, S., Scarano, S. (2021) Normative data for the NeuroCom® Sensory Organization Test in subjects aged 80–89 years. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 761262. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.761262>
- Peterka, R. J. (2002) Sensorimotor integration in human postural control. *Journal of Neurophysiology*, vol. 88, no. 3, pp. 1097–1118. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1097>
- Pischel, K. (1912) Barany's investigation on localization in the cerebellum. *Cal State J Med*, vol. 10, no. 9, pp. 378–379.
- Pletcher, E. R., Williams, V. J., Abt, J. P. et al. (2017) Normative data for the NeuroCom Sensory Organization Test in US Military Special Operations Forces. *Journal of Athletic Training*, vol. 52, no. 2, pp. 129–136. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-52.1.05>
- Redfern, M. S., Yardley, L., Bronstein, A. M. (2001) Visual influences on balance. *Journal of Anxiety Disorders*, vol. 15, no. 1–2, pp. 81–94. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(00\)00043-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(00)00043-8)
- Reinecke, R. D. (1961) Review of optokinetic nystagmus from 1954–1960. *Archives of Ophthalmology*, vol. 65, no. 4, pp. 609–615. <https://doi.org/10.1001/archophth.1961.01840020611028>
- Reynders, M., Bos, J., Mert, A. et al. (2025) Feasibility of virtual reality to induce and measure optokinetic after-nystagmus (OKAN): A pilot study. *Scientific Reports*, vol. 15, no. 1, article 13471. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96915-6>
- Reynders, M., Van der Sypt, L., Bos, J. et al. (2024) Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of optokinetic after-nystagmus in vestibular disorders. *Frontiers in Neurology*, vol. 15, article 1367735. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1367735>
- Robinson, D. A. (2022) The behavior of the optokinetic system. *Progress in Brain Research*, vol. 267, no. 1, pp. 215–230. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.10.010>
- Roelofs, C. O. (1954) Optokinetic nystagmus. *Documenta Ophthalmologica*, vol. 7-8, pp. 579–650. <https://doi.org/10.1007/BF00238148>
- Rubinstein, N. J., Abel, L. A. (2011) Optokinetic nystagmus suppression as an index of the allocation of visual attention. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 1, pp. 462–467. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6016>

- Sadeghpour, S., Otero-Millan, J. (2020) Torsional component of microsaccades during fixation and quick phases during optokinetic stimulation. *Journal of Eye Movement Research*, vol. 13, no. 5, article 5. <https://doi.org/10.16910/jemr.13.5.5>
- Tarnutzer, A. A., Straumann, D. (2018) Nystagmus. *Current Opinion in Neurology*, vol. 31, no. 1, pp. 74–80. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000517>
- Tsutsumi, T., Inaoka, H., Fukuoka, Y. et al. (2007) Cross-coupling in a body-translating reaction: Interaural optokinetic stimulation reflects a gravitational cue. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 127, no. 3, pp. 273–279. <https://doi.org/10.1080/00016480600868422>
- Turuwhenua, J., LinTun, Z., Norouzifard, M. et al. (2024) Automated visual acuity estimation by optokinetic nystagmus using a stepped sweep stimulus. *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 44, no. 7, pp. 1500–1512. <https://doi.org/10.1111/opo.13391>
- Van der Meulen, P. (1950) *Vestibulaire en optokinetische nystagmus bij de duif*. MD dissertation. Groningen, Rijksuniversiteit Groningen, 83 p.
- Wade, N. J. (2021) Helmholtz at 200. *i-Perception*, vol. 12, no. 4, article 20416695211022374. <https://doi.org/10.1177/20416695211022374>
- Wade, N. J., Brožek, J. (2001) *Purkinje's vision: The dawning of neuroscience*. London: Lawrence Erlbaum Publ., 151 p.
- Wegner, T. G. G., Grenzebach, J., Bendixen, A., Einhäuser, W. (2021) Parameter dependence in visual pattern-component rivalry at onset and during prolonged viewing. *Vision Research*, vol. 182, pp. 69–88. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2020.12.006>
- Wibble, T. (2024) Temporal dynamics of ocular torsion and vertical vergence during visual, vestibular, and visuovestibular rotations. *Experimental Brain Research*, vol. 242, no. 6, pp. 1469–1479. <https://doi.org/10.1007/s00221-024-06842-7>
- Wibble, T., Engström, J., Pansell, T. (2020) Visual and vestibular integration express summative eye movement responses and reveal higher visual acceleration sensitivity than previously described. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 61, no. 5, article 4. <https://doi.org/10.1167/iov.61.5.4>
- Winter, D. A., Thomas, S. J., Zeni, J. A. (2023) *Biomechanics and motor control of human movement*. 5th ed. Hoboken: Wiley Publ., 384 p.
- XIII International ophthalmological congress, Amsterdam, September 5–13, 1929. (1929) *British Journal of Ophthalmology*, vol. 13, no. 9, pp. 450–451. <https://doi.org/10.1136/bjo.13.9.450>
- Zhang, C., Triesch, J., Shi, B. E. (2016) An active-efficient-coding model of optokinetic nystagmus. *Journal of Vision*, vol. 16, no. 14, article 10. <https://doi.org/10.1167/16.14.10>
- Zhao, J., Shi, L., Li, X. et al. (2025) Investigating the role of vestibular function in motion sickness and visually induced motion sickness by multiple vestibular function tests. *Acta Oto-Laryngologica*, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1080/00016489.2025.2486609>
- Zhu, B., Yang, M., Liu, X. et al. (2025) Assessing pediatric visual acuity with a computerized optokinetic nystagmus analyzer. *Clinics (São Paulo)*, vol. 80, article 100671. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2025.100671>

References

- Aleksandrov, V. V., Lemak, S. S., Tikhonova, K. V. et al. (2023) Biomekhatronika — kosmicheskie issledovaniya [Biomechatronics — space research]. *Pilotiruemye polety v kosmos — Manned Spaceflight*, no. 4 (49), pp. 77–94. (In Russian)
- Aoki, S., Kawano, A., Terao, M., Murakami, I. (2016) Time dilation in a perceptually jittering dot pattern. *Journal of Vision*, vol. 16, no. 14, article 2. <https://doi.org/10.1167/16.14.2> (In English)
- Apaev, A. V. (2021) Nistagm: rasprostranennost', klassifikatsiya, patogenez (obzor literatury) [Prevalence, classification, and pathogenesis of nystagmus]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya — Russian Pediatric Ophthalmology*, vol. 16, no. 2, pp. 53–60. <https://doi.org/10.17816/rpoj70982> (In Russian)
- Babcock, H. L. (1917) Some observations on the Bárány tests as applied to aviators. *Boston Medical and Surgical Journal*, vol. 177, no. 24, pp. 840–843. <https://doi.org/10.1056/NEJM191712131772404> (In English)
- Bergmann, F., Chaimovitz, M., Gutman, J., Zelig, S. (1963) Optokinetic nystagmus and its interaction with central nystagmus. *The Journal of Physiology*, vol. 168, no. 2, pp. 318–331. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1963.sp007194> (In English)
- Berthoz, A., Lacour, M., Soechting, J. F., Vidal, P. P. (1979) The role of vision in the control of posture during linear motion. *Progress in Brain Research*, vol. 50, pp. 197–209. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60820-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60820-1) (In English)
- Blagin, A. A., Sinelnikov, S. N., Lyashed'ko, S. P., Glushkov, R. S. (2018) Vliyaniye optokineticheskogo i statokineticheskogo vozdeystviya na prostranstvennyuyu orientirovku operatorov aviatsionnogo profilya [Influence of the optokinetic and statokinetic effects on the spatial orientation of the aviation profile operators]. *Voенно-медицинский журнал — Military Medical Journal*, vol. 339, no. 2, pp. 44–49. (In Russian)

- Bonato, F., Bubka, A., Palmisano, S. et al. (2008) Vection change exacerbates simulator sickness in virtual environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, vol. 17, no. 3, pp. 283–292. <https://doi.org/10.1162/pres.17.3.283> (In English)
- Bornmann, L., Haunschild, R., Mutz, R. (2021) Growth rates of modern science: A latent piecewise growth curve approach to model publication numbers from established and new literature databases. *Humanities & Social Sciences Communications*, vol. 8, no. 1, article 224. <https://doi.org/10.1057/s41599-021-00903-w> (In English)
- Borries, G. (1926) *Fixation und Nystagmus [Fixation and nystagmus]*. Kopenhagen: Th. Linds Eftf. Publ., 112 p. (In German)
- Brandt, T., Strupp, M. (2005) General vestibular testing. *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 2, pp. 406–426. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.009> <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.009> (In English)
- Cavero, I., Guillon, J.-M., Holzgrefe, H. H. (2017) Reminiscing about Jan Evangelista Purkinje: A pioneer of modern experimental physiology. *Advances in Physiology Education*, vol. 41, no. 4, pp. 528–538. <https://doi.org/10.1152/advan.00068.2017> (In English)
- Chaudhary, S., Saywell, N., Taylor, D. (2022) The differentiation of self-motion from external motion is a prerequisite for postural control: A narrative review of visual-vestibular interaction. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 16, article 697739. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.697739> (In English)
- Collins, H. (2010) *Tacit and explicit knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 200 p. (In English)
- Cooper, N., Cant, I., White, M. D., Meyer, G. F. (2018) Perceptual assessment of environmental stability modulates postural sway. *PLoS One*, vol. 13, no. 11, article e0206218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206218> (In English)
- De Blasiis, P., Fullin, A., De Girolamo, C. I. et al. (2024) Posture and vision: How different distances of viewing target affect postural stability and plantar pressure parameters in healthy population. *Heliyon*, vol. 10, no. 21, article e39257. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39257> (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. 1-1, pp. 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134> (In Portuguese)
- Dichgans, J., Brandt, T. (1973) Optokinetic motion sickness and pseudo-Coriolis effects induced by moving visual stimuli. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 76, no. 1-6, pp. 339–348. <https://doi.org/10.3109/00016487309121519> (In English)
- Dichgans, J., Held, R., Young, L. R., Brandt, T. (1972) Moving visual scenes influence the apparent direction of gravity. *Science*, vol. 178, no. 4066, pp. 1217–1219. <https://doi.org/10.1126/science.178.4066.1217> (In English)
- Dieterich, M., Brandt, T. (2015) The bilateral central vestibular system: Its pathways, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1343, no. 1, pp. 10–26. <https://doi.org/10.1111/nyas.12585> (In English)
- Du, J., DiNicola, L. M., Angeli, P. A. et al. (2024) Organization of the human cerebral cortex estimated within individuals: Networks, global topography, and function. *Journal of Neurophysiology*, vol. 131, no. 6, pp. 1014–1082. <https://doi.org/10.1152/jn.00308.2023> (In English)
- Economides, J. R., Suh, Y.-W., Simmons, J. B. et al. (2020) Vertical optokinetic stimulation induces diagonal eye movements in patients with idiopathic infantile nystagmus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 61, no. 6, article 14. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.14> (In English)
- Enoksson, P. (1956) Optokinetic nystagmus in brain lesions. *Acta Ophthalmologica*, vol. 34, no. 3, pp. 163–184. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1956.tb03347.x> (In Swedish)
- Garbutt, S., Han, Y., Kumar, A. N. et al. (2003) Vertical optokinetic nystagmus and saccades in normal human subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 44, no. 9, pp. 3833–3841. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0066> (In English)
- Geisinger, D., Engelberg, K., Suarez, H. et al. (2022) Slower velocity perception with stronger optokinetic nystagmus: A paradoxical perception in virtual reality. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 441, article 120384. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120384> (In English)
- Gerb, J., Brandt, T., Huppert, D. (2023) Historical descriptions of nystagmus and abnormal involuntary eye movements in various ancient cultures. *Science Progress*, vol. 106, no. 3, article 00368504231191986. <https://doi.org/10.1177/00368504231191986> (In English)
- Glasauer, S., Schneider, E., Jahn, K. et al. (2005) How the eyes move the body. *Neurology*, vol. 65, no. 8, pp. 1291–1293. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175132.01370.fc> (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]. *Meditsinskaya tekhnika — Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 2, pp. 138–141. <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9799-7> (In Russian)
- Guerraz, M., Bronstein, A. M. (2008) Ocular versus extraocular control of posture and equilibrium. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*, vol. 38, no. 6, pp. 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.09.007> (In French)
- Gurfinkel, V. S., Kots, Ya. M., Shik, M. L. (1965) *Regulyatsiya pozy cheloveka [Regulation of human posture]*. Moscow: Nauka Publ., 256 p. (In Russian)

- Hale, D. E., Reich, S., Gold, D. (2024) Optokinetic nystagmus: Six practical uses. *Practical Neurology*, vol. 24, no. 4, pp. 285–288. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003772> (In English)
- Harcourt, B. (1969) Special forms of examination. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. 62, no. 6, pp. 557–561. <https://doi.org/10.1177/003591576906200612> (In English)
- Hentze, M., Hougaard, D. D., Kingma, H. (2025) The intra-examiner variability in and accuracy of traditional manual diagnostics of benign paroxysmal positional vertigo: A prospective observational cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 14, no. 2, article 434. <https://doi.org/10.3390/jcm14020434> (In English)
- Hogenhuis, L. A. H. (2008) Book VIII — ‘On the origin of movement’. History. In: *Cognition and recognition: On the origin of movement*. Leiden: Brill Publ., pp. 301–322. <https://doi.org/10.1163/ej.9789004168367.i-353.58> (In English)
- Illarionova, E. M., Gribova, N. P. (2022) Vestibulyarnaya migren’ [Vestibular migraine]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 122, no. 5, pp. 78–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205178> (In Russian)
- Jacobson, G. P., Shepard, N. T., Barin, K. et al. (2021) *Balance function assessment and management*. 3rd ed. San Diego: Plural Publ., 717 p. (In English)
- Kanari, K., Kikuchi, M. (2025) OKN and pupillary response modulation by gaze and attention shifts. *Journal of Eye Movement Research*, vol. 18, no. 2, article 11. <https://doi.org/10.3390/jemr18020011> (In English)
- Kanari, K., Sakamoto, K., Kaneko, H. (2017) Effect of visual attention on the properties of optokinetic nystagmus. *PLoS One*, vol. 12, no. 4, article e0175453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175453> (In English)
- Kassavetis, P., Kaski, D., Anderson, T., Hallet, M. (2022) Eye movement disorders in movement disorders. *Movement Disorders Clinical Practice*, vol. 9, no. 3, pp. 284–295. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13413> (In English)
- Keshavarz, B., Riecke, B. E., Hettinger, L. J., Campos, J. L. (2015) Vection and visually induced motion sickness: How are they related? *Frontiers in Psychology*, vol. 6, article 472. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00472> (In English)
- Kislyakov, V. A., Neverov, V. P. (1966) *Reaktsiya glazodvigatel'noj sistemy na dvizhenie ob'ektov v pole zreniya: optokineticheskiy nistagm [The reaction of the oculomotor system to the movement of objects in sight. Optokinetic nystagmus]*. Moscow; Leningrad: Nauka Publ., 53 p. (In Russian)
- Knapp, C. M., Proudlock, F. A., Gottlob, I. (2013) OKN asymmetry in human subjects: A literature review. *Strabismus*, vol. 21, no. 1, pp. 37–49. <https://doi.org/10.3109/09273972.2012.762532> (In English)
- Komagata, J., Sugiura, A., Takamura, H. et al. (2021) Effect of optokinetic stimulation on weight-bearing shift in standing and sitting positions in stroke patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 57, no. 1, pp. 13–23. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06184-5> (In English)
- Konijnenberg, J. J., Kingma, H. (1995) Visuo-vestibular interaction measurements: An alternative for rotation tests with better discriminatory power? *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 115-1, suppl. 520, pp. 194–198. <https://doi.org/10.3109/00016489509125226> (In English)
- Konovalova, N. G., Artem'ev, A. A., Axmetzyanov, R. E. (2021) Osobennosti postural'noj regulatsii podrostkov, zanimayushchikhsya estradnym tantsom, po dannym stabilometrii [Postural regulation of teenagers performing pop dance, according to stabilometry data]. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika — Sports Medicine: Research and Practice*, vol. 11, no. 3, pp. 28–33. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2021.3.9> (In Russian)
- Koskin, S. A., Kovalskaya, A. A. (2012) Ob'ektivnoe izmerenie ostroty zreniya na osnove optokineticheskogo nistagma. Sovremennye metody nistagmografii [Optokinetic nystagmus based objective visual acuity measurement. Modern nystagmography methods]. *Oftal'mologicheskie vedomosti — Ophthalmology Reports*, vol. 5, no. 1, pp. 52–57. (In Russian)
- Kruchinin, P. A., Kruchinina, A. P., Kudryashov, I. A. et al. (2022) Kolichestvennaya otsenka izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka za vremya poleta letatel'nogo apparata [Quantification of changes in the functional status of a person during the aircraft flight]. *Mekhatronika, avtomatizatsiya, upravlenie*, vol. 23, no. 12, pp. 651–660. <https://doi.org/10.17587/mau.23.651-660> (In Russian)
- Kryukov, A. I., Gurov, A. V. (2018) Kafedra otorinolaringologii lechebnogo fakul'teta Rossijskogo natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta im. N. I. Pirogova Minzdrava Rossii: ot istokov do sovremennosti [Department of Otorhinolaryngology of the Faculty of General Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation: From the beginning to the present time]. *Vestnik otorinolaringologii — Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*, vol. 83, no. 1, pp. 4–10. <https://doi.org/10.17116/otorino20188314-10> (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. (2025) Test “limita stabil'nosti” vertikal'noj pozy cheloveka na stabiloplatfome [The Limit of Stability: A test for assessing human upright posture control using stabilometry]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 26–40. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-26-40> (In Russian)
- Kubryak, O. V., Grohovskiy, S. S. (2015) Shift in vertical stance parameters in humans viewing different images. *Human Physiology*, vol. 41, no. 2, pp. 162–165. <https://doi.org/10.1134/S0362119715010089> (In English)

- Kubryak, O. V., Mezenchuk, A. I., Pak, S. A. (2023) Primenenie stabiloplatform 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*, vol. 22, no. 2, pp. 105–114. <https://doi.org/10.17816/430299> (In Russian)
- Leigh, R. J., Zee, D. S. (2015) *The neurology of eye movements*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 1136 p. <https://doi.org/10.1093/med/9780199969289.001.0001> (In English)
- Lewkonia, I. (1969) Objective assessment of visual acuity by induction of optokinetic nystagmus. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 53, no. 9, pp. 641–644. <https://doi.org/10.1136/bjo.53.9.641> (In English)
- Lilenko, S. V., Sugarova, S. B., Lilenko, A. S., Kostevich, I. V. (2023) Skringing-testirovanie i komp'yuterizirovannaya vestibulometriya pri vestibulyarnom nejronite [Screening testing and computerized vestibulometry in vestibular neuronitis]. *Medsitsinskij sovet — Medical Council*, vol. 17, no. 6, pp. 104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2022-007> (In Russian)
- London, R. (1982) Optokinetic nystagmus: A review of pathways, techniques and selected diagnostic applications. *Journal of the American Optometric Association*, vol. 53, no. 10, pp. 791–798. (In English)
- Luchikhin, L. A., Skvortsov, D. V., Kononova, N. A., Vostokov, A. V. (2006) Posturograficheskaya ekspress-dagnostika funktsional'nogo sostoyaniya sistemy ravnovesiya v vestibulologii [Posturographic rapid diagnosis of a vestibular function in vestibulology]. *Vestnik otorinolaringologii — Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*, no. 1, pp. 13–17. PMID: 16482003 (In Russian)
- Luo, H., Wang, X., Fan, M. et al. (2018) The effect of visual stimuli on stability and complexity of postural control. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 48. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00048> (In English)
- Mangalam, M., Kelty-Stephen, D. G. (2021) Hypothetical control of postural sway. *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 18, no. 176, article 20200951. <https://doi.org/10.1098/rsif.2020.0951> (In English)
- Maryenko, I. P., Mozheiko, M. P., Likhachev, S. A. (2022) Algoritm vybora metodov fizicheskoy reabilitatsii u patsientov s ataksiej [Algorithm for choosing recover methods of physical rehabilitation in patients with ataxia]. *Nevrologiya i neirokhirurgiya. Vostochnaya Evropa — Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 12, no. 4, pp. 414–421. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.034> (In Russian)
- McAssey, M., Brandt, T., Dieterich, M. (2022) EEG analysis of the visual motion activated vection network in left- and right-handers. *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1, article 19566. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21824-x> (In English)
- Min, X., Rehman, F. U., Jing, W. et al. (2024) Preliminary study on the computer-based optokinetic nystagmus analyzer to detect the visual acuity of preschool children. *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 72, suppl. 2, pp. S162–S166. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2683_23 (In English)
- Miura, K., Takemura, A., Taki, M., Kawano, K. (2019) Model of optokinetic responses involving two different visual motion processing pathways. *Progress in Brain Research*, vol. 248, pp. 329–340. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.02.005> (In English)
- Mudry, A. (2000) Robert Barany (1876–1936). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 68, no. 4, p. 507. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.4.507> (In English)
- Murakami, I., Cavanagh, P. (1998) A jitter after-effect reveals motion-based stabilization of vision. *Nature*, vol. 395, no. 6704, pp. 798–801. <https://doi.org/10.1038/27435> (In English)
- Murakami, I., Cavanagh, P. (2001) Visual jitter: Evidence for visual-motion-based compensation of retinal slip due to small eye movements. *Vision Research*, vol. 41, no. 2, pp. 173–186. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(00\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(00)00237-6) (In English)
- Murphy, K. M., Monteiro, L. (2024) Anatomical and molecular development of the human primary visual cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 18, article 1427515. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1427515> (In English)
- Nashner, L., Berthoz, A. (1978) Visual contribution to rapid motor responses during postural control. *Brain Research*, vol. 150, no. 2, pp. 403–407. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90291-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90291-3) (In English)
- Nashner, L. M., Black, F. O., Wall, C. III (1982) Adaptation to altered support and visual conditions during stance: Patients with vestibular deficits. *Journal of Neuroscience*, vol. 2, no. 5, pp. 536–544. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.02-05-00536.1982> (In English)
- Nasretidinova, M. T. (2019) Izmeneniya stabilometricheskikh pokazatelej u patsientov s sistemnym golovokruzheniem [Changes in stabilometric parameters in patients with systemic dizziness]. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa — Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, vol. 9, no. 2, pp. 135–139. (In Russian)
- Nishino, L. K., Rocha, G. D., de Souza, T. S. A. et al. (2021) Protocol for static posturography with dynamic tests in individuals without vestibular complaints using the Horus system. *Codas*, vol. 33, no. 3, article e20190270. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202019270> (In Portuguese)
- Nürnberg, M., Klingner, C., Witte, O. W., Brodoehl, S. (2021) Mismatch of visual-vestibular information in virtual reality: Is motion sickness part of the brains attempt to reduce the prediction error? *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 757735. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.757735> (In English)
- Palchun, V. T., Luchikhin, L. A., Patrino, A. F. (1984) *Sposob diagnostiki skrytykh vestibulyarnykh rasstrojstv [Method of diagnosis of closed vestibular disturbances]*. Patent SU1126285A1. Register date 27.01.1983. Granted by Rospatent. (In Russian)

- Pamyati L'va Aleksandroviicha Luchikhina [In memory of Lev Aleksandrovich Luchikhin]. (2014) *Vestnik otorinolaringologii — Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*, no. 6, p. 87. <https://doi.org/10.17116/otorino2014687> (In Russian)
- Papanagnu, E., Brodsky, M. C. (2014) Is there a role for optokinetic nystagmus testing in contemporary orthoptic practice? Old tricks and new perspectives. *American Orthoptic Journal*, vol. 64, no. 1, pp. 1–10. <https://doi.org/10.3368/aoj.64.1.1> (In English)
- Parfenov, V. A., Zamergrad, M. V., Zaitseva, O. V. et al. (2024) Dobrokachestvennoe paroksizmal'noe pozitsionnoe golovokruzhenie: diagnostika, lechenie, reabilitatsiya. Sovremennye predstavleniya o roli betagistina v kompleksnom lechenii patsientov s dobrokachestvennym paroksizmal'nym pozitsionnym golovokruzheniem [Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnosis, treatment, rehabilitation. Current concepts on the role of betahistine in the complex treatment of patients with benign paroxysmal positional vertigo]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, vol. 16, no. 5, pp. 120–130. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-5-120-130> (In Russian)
- Pereyaslov, G. A., Sliva, S. S. (2002) Metodicheskoe obespechenie stabiloanalizatora “Stabilan 01” [Technical support for Stabilan 01 stabilometer]. *Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki — Izvestiya SFedU. Engineering Sciences*, vol. 28, no. 5, pp. 82–88. (In Russian)
- Perucca, L., Robecchi Majnardi, A., Frau, S., Scarano, S. (2021) Normative data for the NeuroCom® Sensory Organization Test in subjects aged 80–89 years. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 761262. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.761262> (In English)
- Peterka, R. J. (2002) Sensorimotor integration in human postural control. *Journal of Neurophysiology*, vol. 88, no. 3, pp. 1097–1118. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1097> (In English)
- Pischel, K. (1912) Barany's investigation on localization in the cerebellum. *Cal State J Med*, vol. 10, no. 9, pp. 378–379. (In English)
- Pletcher, E. R., Williams, V. J., Abt, J. P. et al. (2017) Normative data for the NeuroCom Sensory Organization Test in US Military Special Operations Forces. *Journal of Athletic Training*, vol. 52, no. 2, pp. 129–136. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-52.1.05> (In English)
- Redfern, M. S., Yardley, L., Bronstein, A. M. (2001) Visual influences on balance. *Journal of Anxiety Disorders*, vol. 15, no. 1–2, pp. 81–94. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(00\)00043-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(00)00043-8) (In English)
- Reinecke, R. D. (1961) Review of optokinetic nystagmus from 1954–1960. *Archives of Ophthalmology*, vol. 65, no. 4, pp. 609–615. <https://doi.org/10.1001/archophth.1961.01840020611028> (In English)
- Reynders, M., Bos, J., Mert, A. et al. (2025) Feasibility of virtual reality to induce and measure optokinetic after-nystagmus (OKAN): A pilot study. *Scientific Reports*, vol. 15, no. 1, article 13471. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96915-6> (In English)
- Reynders, M., Van der Sypt, L., Bos, J. et al. (2024) Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of optokinetic after-nystagmus in vestibular disorders. *Frontiers in Neurology*, vol. 15, article 1367735. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1367735> (In English)
- Robinson, D. A. (2022) The behavior of the optokinetic system. *Progress in Brain Research*, vol. 267, no. 1, pp. 215–230. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2021.10.010> (In English)
- Roelofs, C. O. (1954) Optokinetic nystagmus. *Documenta Ophthalmologica*, vol. 7–8, pp. 579–650. <https://doi.org/10.1007/BF00238148> (In Dutch)
- Rubinstein, N. J., Abel, L. A. (2011) Optokinetic nystagmus suppression as an index of the allocation of visual attention. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 52, no. 1, pp. 462–467. <https://doi.org/10.1167/jovs.10-6016> (In English)
- Sadeghpour, S., Otero-Millan, J. (2020) Torsional component of microsaccades during fixation and quick phases during optokinetic stimulation. *Journal of Eye Movement Research*, vol. 13, no. 5, article 5. <https://doi.org/10.16910/jemr.13.5.5> (In English)
- Sedochenko, S. V., Savinkova, O. N., Popova, I. E. (2023) Analiz bilateral'nykh stabilometricheskikh kharakteristik kvalifitsirovannykh prygunov v vodu pri vozdejstvii optokineticheskogo nistagma [Analysis of bilateral force platform measurements in skilled high divers under the influence of optokinetic nystagmus]. *Chelovek. Sport. Meditsina — Human. Sport. Medicine*, vol. 23, no. S2, pp. 19–23. (In Russian)
- Tarnutzer, A. A., Straumann, D. (2018) Nystagmus. *Current Opinion in Neurology*, vol. 31, no. 1, pp. 74–80. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000517> (In English)
- Tsutsumi, T., Inaoka, H., Fukuoka, Y. et al. (2007) Cross-coupling in a body-translating reaction: Interaural optokinetic stimulation reflects a gravitational cue. *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 127, no. 3, pp. 273–279. <https://doi.org/10.1080/00016480600868422> (In English)
- Turuwhenua, J., LinTun, Z., Norouzifard, M. et al. (2024) Automated visual acuity estimation by optokinetic nystagmus using a stepped sweep stimulus. *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 44, no. 7, pp. 1500–1512. <https://doi.org/10.1111/opo.13391> (In English)
- Van der Meulen, P. (1950) *Vestibulaire en optokinetische nystagmus bij de duif* [Vestibular and optokinetic nystagmus in the pigeon]. MD dissertation. Groningen, Rijksuniversiteit Groningen, 83 p. (In Dutch)

- Vavilova, A. A. (2022) O nekotorykh yarkikh stranitsakh v istorii vestibulologii XX veka. Istoricheskij obzor, diskussionnye voprosy. Chast' 2. Vyzovy aviakosmicheskoy meditsiny [On some bright pages in history of vestibulology of 20th century. Historical review, controversial issues. Part 2. Challenges of aerospace medicine]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya — Russian Otorhinolaryngology*, vol. 21, no. 3, pp. 137–147. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-137-147> (In Russian)
- Wade, N. J. (2021) Helmholtz at 200. *i-Perception*, vol. 12, no. 4, article 20416695211022374. <https://doi.org/10.1177/20416695211022374> (In English)
- Wade, N. J., Brožek, J. (2001) *Purkinje's vision: The dawning of neuroscience*. London: Lawrence Erlbaum Publ., 151 p. (In English)
- Wegner, T. G. G., Grenzebach, J., Bendixen, A., Einhäuser, W. (2021) Parameter dependence in visual pattern-component rivalry at onset and during prolonged viewing. *Vision Research*, vol. 182, pp. 69–88. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2020.12.006> (In English)
- Wibble, T. (2024) Temporal dynamics of ocular torsion and vertical vergence during visual, vestibular, and visuovestibular rotations. *Experimental Brain Research*, vol. 242, no. 6, pp. 1469–1479. <https://doi.org/10.1007/s00221-024-06842-7> (In English)
- Wibble, T., Engström, J., Pansell, T. (2020) Visual and vestibular integration express summative eye movement responses and reveal higher visual acceleration sensitivity than previously described. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 61, no. 5, article 4. <https://doi.org/10.1167/iov.61.5.4> (In English)
- Winter, D. A., Thomas, S. J., Zeni, J. A. (2023) *Biomechanics and motor control of human movement*. 5th ed. Hoboken: Wiley Publ., 384 p. (In English)
- XIII International ophthalmological congress, Amsterdam, September 5–13, 1929. (1929) *British Journal of Ophthalmology*, vol. 13, no. 9, pp. 450–451. <https://doi.org/10.1136/bjo.13.9.450> (In English)
- Zhang, C., Triesch, J., Shi, B. E. (2016) An active-efficient-coding model of optokinetic nystagmus. *Journal of Vision*, vol. 16, no. 14, article 10. <https://doi.org/10.1167/16.14.10> (In English)
- Zhao, J., Shi, L., Li, X. et al. (2025) Investigating the role of vestibular function in motion sickness and visually induced motion sickness by multiple vestibular function tests. *Acta Oto-Laryngologica*, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1080/00016489.2025.2486609> (In English)
- Zhu, B., Yang, M., Liu, X. et al. (2025) Assessing pediatric visual acuity with a computerized optokinetic nystagmus analyzer. *Clinics (São Paulo)*, vol. 80, article 100671. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2025.100671> (In English)



УДК 612.82

EDN CQIHVV

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-161-170>

Постнатальное развитие слоев наружного коленчатого тела кошки

Н. С. Меркульева ^{✉1}, А. А. Михалкин ¹

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

Сведения об авторах

Наталья Сергеевна Меркульева, SPIN-код: 1636-5663, Scopus AuthorID: 55800162000, ResearcherID: I-7847-2018, ORCID: 0000-0003-1276-1918, e-mail: merkulyevan@infran.ru

Александр Александрович Михалкин, SPIN-код: 9942-9379, Scopus AuthorID: 55210047400, ORCID: 0000-0003-2342-6357, e-mail: mikhalkin@infran.ru

Для цитирования: Меркульева, Н. С., Михалкин, А. А. (2025) Постнатальное развитие слоев наружного коленчатого тела кошки. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 161–170. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-161-170> EDN CQIHVV

Получена 25 июня 2025; прошла рецензирование 31 июля 2025; принята 2 августа 2025.

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

Права: © Н. С. Меркульева, А. А. Михалкин (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Представлены результаты исследований постнатального развития зрительных таламических ядер кошки: дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) и перигеникулярного ядра (ПГЯ), во время пяти ключевых периодов развития: неонатального, докритического, пика и спада критического периода и зрелости. Нейрональные популяции изучены с помощью четырех нейробиохимических маркеров: общего нейронального белка NeuN, Ca²⁺-связывающего белка парвальбумина — маркера тормозных интернейронов, Ca²⁺-связывающего белка кальретинина — маркера кониоцеллюлярных релейных нейронов у приматов и нефосфорилированных доменов тяжелых цепей нейрофиламентов — маркера магноцеллюлярных/У релейных нейронов у приматов и кошки. Во время неонатального и докритического периодов выявлено несколько транзиторных нейрональных популяций, исчезающих во время критического периода: (1) крупные нейроны интерламнарного пространства НКТд, экспрессирующие NeuN и парвальбумин; (2) крупные нейроны слоев Сп НКТд, экспрессирующие кальретинин; (3) нейроны ПГЯ, экспрессирующие кальретинин. Также выявлено транзиторное подразделение А-слоев НКТд на подслои, организованные NeuN-иммунонегативными и NeuN-иммунопозитивными нейронами. Одномоментное существование вышеперечисленных популяций свидетельствует об их сопряженной работе во время докритического периода развития, определяемого в большей степени не зрительным окружением, но внутренними факторами.

Ключевые слова: наружное коленчатое тело, перигеникулярное ядро, постнатальное развитие, кошка, NeuN, SMI-32, кальретинин, парвальбумин

Postnatal development of layers in the cat's lateral geniculate nucleus

N. S. Merkulyeva ¹, A. A. Mikhalkin ¹

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

Authors

Natalia S. Merkulyeva, SPIN: 1636-5663, Scopus AuthorID: 55800162000, ResearcherID: I-7847-2018, ORCID: 0000-0003-1276-1918, e-mail: merkulyevan@infran.ru

Aleksandr A. Mikhalkin, SPIN: 9942-9379, Scopus AuthorID: 55210047400, ORCID: 0000-0003-2342-6357, e-mail: mikhalkin@infran.ru

For citation: Merkulyeva, N. S., Mikhalkin, A. A. (2025) Postnatal development of layers in the cat's lateral geniculate nucleus. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 161–170. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-161-170> EDN CQIHVV

Received 25 June 2025; reviewed 31 July 2025; accepted 2 August 2025.

Funding: The study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (No. 1021062411653-4-3.1.8).

Copyright: © N. S. Merkulyeva, A. A. Mikhalkin (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. This review synthesizes findings from an investigation into the postnatal development of layers of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) and the perigeniculate nucleus (PGN) in the cat, focusing on five key stages: neonatal, precritical, critical (peak and decline), and adulthood. The study employed four neurochemical markers: the common neuronal protein (NeuN), Ca²⁺-binding protein parvalbumin (a marker of inhibitory interneurons), calretinin (a marker of koniocellular relay neurons in primates), and non-phosphorylated heavy neurofilaments (SMI-32, a marker of magnocellular/Y relay neurons in primates and cats). During the neonatal and precritical periods, several transient neuronal populations were identified that disappear during the critical period: (1) large interlaminar neurons in the LGNd expressing NeuN and parvalbumin; (2) large calretinin-expressing neurons in the Cp layers of the LGNd; (3) PGN neurons expressing calretinin. The study also found transient sublamination of the A-layers of the LGNd, organized by NeuN-immunonegative and NeuN-immunopositive neurons. The concurrent existence of these populations suggests a coupled functional role during the precritical period, which appears to be governed more by intrinsic factors than by visual experience.

Keywords: lateral geniculate nucleus, perigeniculate nucleus, postnatal development, cat, NeuN, SMI-32, calretinin, parvalbumin

Введение

У приматов, включая человека, доминирующим органом чувств является зрительная система. На протяжении многих десятилетий классическим объектом для исследования структуры, функции и развития зрительной системы являлась кошка (*Felis catus*) — представитель отряда хищных (Orban 1984; Parrey 2024). Зрительные системы хищных и приматов имеют много общих черт; в первую очередь параллельные каналы обработки информации: Магно/Парво/Конио системы — у приматов и Y/X/W системы — у хищных (Westland, Burke 2002), и высокоразвитое бинокулярное зрение (Mitchell, Duffy 2014; Shinmyo et al. 2017). Тонкая организация основных звеньев зрительной системы: сетчатки, таламических ядер и зрительной коры — у хищных и приматов также имеет множество сходств (Merkulyeva 2019; 2022).

Основным зрительным таламическим ядром является дорзальное наружное коленчатое тело (НКТд), которое у хищных и приматов разделено на несколько слоев, содержащих разные популяции нейронов (Mikhalkin, Merkulyeva 2023; Weyand 2016). До сих пор развитие слоистости НКТд незаслуженно обделено вниманием. В представленной работе обобщаются результаты исследований нашей лаборатории, а также данные других исследователей, посвященные данному вопросу.

Зрительные проводящие каналы

Проведение и обработка информации в зрительной системе приматов и хищных осуществляется с помощью серии проводящих каналов: один из них, магноцеллюлярный или Y канал, отвечает за пространственное зрение, второй, парвоцеллюлярный или X канал, — за предметное

зрение. Функции третьего, кониоцеллюлярного или W канала, далеки от полного понимания, точно показана его взаимосвязь с цветовосприятием и зрительно-моторным контролем, в том числе контролем саккадической супрессии (Casagrande 1994; Hendry, Reid 2000; Merkulyeva 2019; 2022). У приматов проводящие каналы строго разнесены по одноименным слоям НКТд (de Sousa et al. 2013; Jeffries et al. 2014; Martin et al. 1997). При этом у хищных, в том числе кошки, в части слоев они частично смешаны: в А-слоях расположены Y и X нейроны, в слое См (С магноцеллюлярный) — Y и W нейроны. Слои Сп (С парвоцеллюлярные, или слои С1, С2, С3) содержат популяцию исключительно W нейронов (Kawano 1998; Weng et al. 2005; Westland, Burke 2002).

Разделение НКТд на слои и подслои

У родственной кошке группы хищных (хорек, норка, ласка и коати) самые крупные слои НКТд А и А1 легко подразделяются при использовании рутинного окрашивания по Ниссию на два подслоя (дорзальный и вентральный) (Linden et al. 1981; Sanderson 1974). Эти подслои по большей части содержат или релейные нейроны ON типа (активируются при включении света), или релейные нейроны OFF типа (активируются при выключении света), то есть относятся к разным функциональным подсистемам (Le Vay, McConnell 1982; Stryker, Zahs 1983). У кошки метод Ниссия не позволяет увидеть подобного деления на подслои, однако показано доминирование ON клеток в пределах дорзальной части слоев А и А1 и OFF клеток — в пределах их вентральной части (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz 1986), что указывает на возможное разнесение данных функциональных подсистем по подслоям, сходно с другими хищными. Более того, Y и X нейроны распределены в пределах А-слоев кошки неравномерно: Y нейроны тяготеют к границам слоев А/А1 и А1/См, а X нейроны — к центрам слоев, что показано как в электрофизиологических (Mitzdorf, Singer 1977), так и в морфологических исследованиях (Bickford et al. 1998; van der Gucht et al. 2001). Данные по исследованию кортикогенулятных связей также указывают на неоднородную структуру слоев А и А1: их дорзальные подслои получают преимущественный вход со стороны зрительного поля 17, вентральные — поля 18; первое содержит больше нейронов X типа, второе — Y типа (Ferster 1990; Movshon et al. 1978). Данные факты являются аргументом в пользу более сложной структуры А-слоев НКТд у кошки и наличия в них системы подслоев.

Постнатальное развитие подслоев НКТд

Несмотря на то что слои НКТд формируются пренатально (Sherman 1985; Sretavan, Shatz 1986), их окончательное созревание завершается во время постнатального развития (Mikhalkin, Merkulyeva 2023). Поэтому мы исследовали формирование слоев НКТд, основываясь на имеющихся схемах постнатального развития зрительной системы кошки (Fitzgibbon 2007). Были выбраны следующие периоды жизни: перинатальный (0–4 дней), период открытия глаз (10–14 дней), начало критического периода развития (21-й день), пик нейрональной пластичности (28–35 дней), спад нейрональной пластичности (62–123 дня), зрелость (животные старше 6 месяцев). Данные, представленные ниже, суммированы на рисунке 1.

Общий нейрональный маркер. Исследуя общий нейрональный маркер NeuN, экспрессия которого происходит в зрелых нейронах (Lavezzi et al. 2013; Mullen et al. 1992), мы выявили его неравномерное распределение в А-слоях у новорожденных животных: чередование подслоев с, по большей части, иммунонегативными (дорзальный и вентральный подслои) и иммунопозитивными (центральный подслой) нейронами (Merkulyeva et al. 2018) (рис. 2А). Эти подслои четко визуализировались только до двухнедельного возраста, после чего исчезали (рис. 2В). Этот факт указывал на гетерохронное развитие подслоев и мог отражать порядок созревания разных функциональных систем НКТд. Возможной причиной данной неоднородности могла быть гетерогенность популяции релейных нейронов или интернейронов НКТд.

Маркер релейных нейронов Y типа. Среди основных трех типов релейных нейронов НКТд кошки только Y нейроны имеют селективные маркеры. Среди них — нефосфорилированные домены тяжелых цепей нейрофиламентов, выявляемые антителами SMI-32 (Bickford et al. 1998). Используя данные антитела, мы показали, что характерный для Y нейронов паттерн распределения по границам слоев (см. рис. 2А) наиболее выражен у животных в возрасте одной-двух недель (Mikhalkin et al. 2021). Как было сказано выше, Y нейроны тяготеют к границам слоев А/А1 и А1/См (Bickford et al. 1998; Mitzdorf, Singer 1977; van der Gucht et al. 2001), при этом в вентральной части слоев по большей части расположены нейроны OFF типа (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz 1986) и нейроны, получающие преимущественный вход со стороны поля 18. Таким образом, мы предположили, что Y нейроны OFF типа и нейроны, связанные

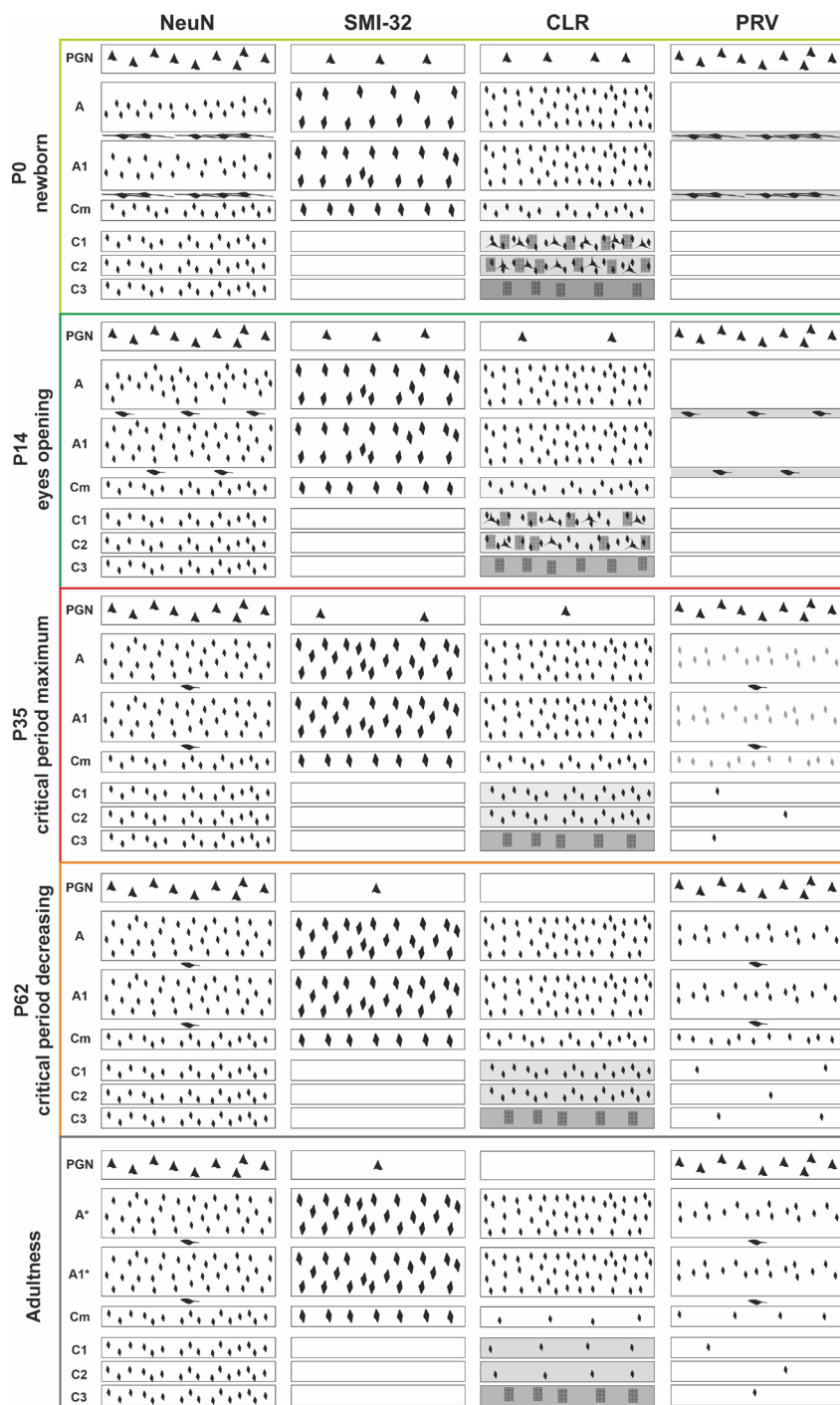


Рис. 1. Схема распределения и постнатального развития нейронных популяций, иммунопозитивных к NeuN, нефосфорилированным доменам тяжелых цепей нейрофиламентов (SMI-32), кальретину (CLR) и парвальбумину (PRV), в слоях дорзального наружного коленчатого тела (НКТд) кошки. A, A1, Cm, C1-3 — слои НКТд; P — постнатальный день. Ромбами, овалами и треугольниками обозначены иммунопозитивные нейроны. Разница в размере маркеров отражает разницу в размере сомы нейронов, число и паттерн распределения маркеров — изменение числа и паттерна распределения иммунопозитивных нейронов с возрастом. Серым обозначены слои с иммунопозитивным нейропилем. Пятнистые прямоугольники — скопления волокон, иммунопозитивных к кальретину

Fig. 1. Schematic representation of the distribution and postnatal development of neuronal populations immunopositive for NeuN, non-phosphorylated heavy-chain neurofilaments (SMI-32), calretinin (CLR), and parvalbumin (PRV) in the layers of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) of the cat. A, A1, Cm, C1-3 — layers of the LGNd; P — postnatal day. Immunopositive neurons are represented by rhombuses, ovals, and triangles. Variations in the size, density, and distribution of these markers illustrate key developmental features across age groups. Immunopositive neuropil is indicated in gray. The dark gray rectangles in the calretinin sections are fiber patches

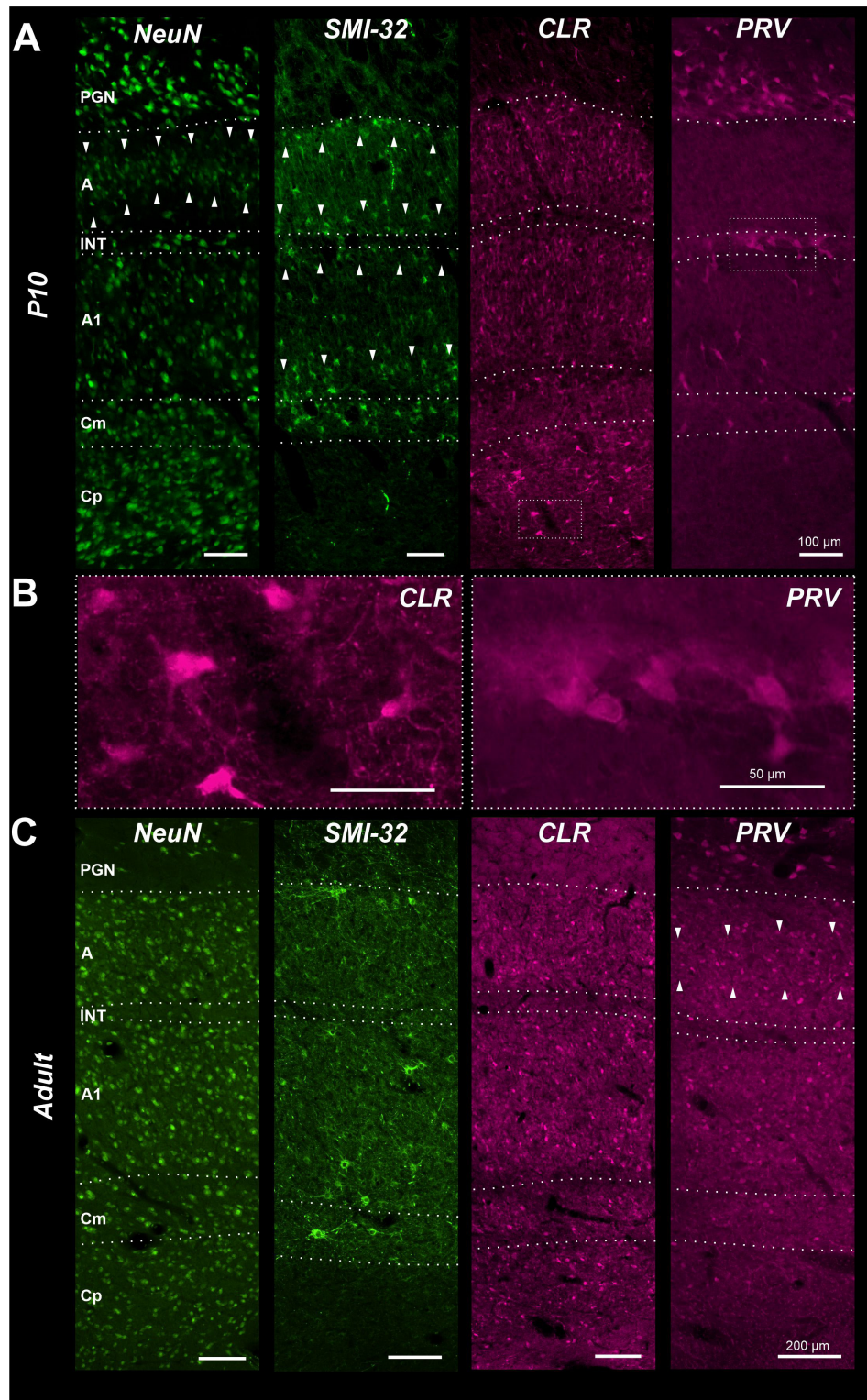


Рис. 2. Примеры распределения нейронных популяций, иммунопозитивных NeuN, нефосфорилированным доменам тяжелых цепей нейрофиламентов (SMI-32), кальретиину (CLR) и парвальбумину (PRV), в слоях дорзального наружного коленчатого тела (НКТА) кошки. A, A1, Cm, C1-3 — слои НКТА, INT — интерламинарное пространство НКТА, PGN — перигеникулятное ядро, P — постнатальный день. A, B — животные в возрасте 10 дней (B — увеличенные изображения), C — взрослые животные

Fig. 2. Distribution of neuronal populations immunopositive for NeuN, non-phosphorylated heavy-chain neurofilaments (SMI-32), calretinin (CLR), and parvalbumin (PRV) in the layers of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) of the cat. A, A1, Cm, C1-3 — layers of the LGNd; INT — interlaminar space of the LGNd; PGN — perigeniculate nucleus; P — postnatal day. Panels A and B show tissue from 10-day-old animals; Panel C shows tissue from an adult animal

с полем 18, созревают в НКТд кошки раньше, чем Y нейроны ON типа и нейроны, связанные с полем 17 (Mikhalkin, Merkulyeva 2023). Мы также предположили, что деление А-слоев НКТд кошки на подслои может отражать функционирование транзиторных геникулятных популяций, функция которых связана с работой нейрональных сетей на независимом от зрительного опыта этапе развития (Mikhalkin et al. 2024).

Маркер интернейронов. Связано ли выявленное деление А-слоев НКТд на подслои с популяцией интернейронов? Широко используемым маркером интернейронов является Ca^{2+} -связывающий белок парвальбумин (Celio 1990; Demeulemeester et al. 1991; Stichel et al. 1987). У животных в возрасте первых двух недель парвальбумин-позитивные нейроны выявляются только в пределах интерламинарного пространства НКТд (между слоями А/А1 и А1/См) (см. рис. 2А); размеры этих нейронов в несколько раз превышают размеры интернейронов А-слоев (Merkulyeva et al. 2018). Показано, что по морфологическим признакам данная популяция подобна популяции нейронов перигеникулятного ядра (ПГЯ) (Merkulyeva et al. 2022), которое обеспечивает возвратное торможение НКТд и расположено дорзальнее его А-слоев (Fitzgibbon 2002; Sherman, Guillery 2002). Принято считать, что именно ПГЯ является источником торможения для геникулятных нейронов во время раннего постнатального периода, поскольку у кошки до возраста семи недель торможение в самом НКТд отсутствует (Berardi, Morrone 1984). Возможно, во время пренатального периода интерламинарные нейроны мигрируют из ПГЯ.

В А-слоях НКТд нейроны, экспрессирующие парвальбумин, появляются только с пятой недели; достигая сходного со взрослыми уровня экспрессии антигена в промежутке между пятой и девятой неделями. При этом у девятидневных животных и старше они имеют тенденцию группироваться в центрах А-слоев (см. рис. 2В), что сходно с паттерном, выявленным при использовании NeuN. Важно, что уровень активности в А-слоях глутамат декарбоксилазы — фермента для синтеза ГАМК (Kaufman et al. 1991), достигает значений, сходных с таковыми у уже зрелого ПГЯ, как раз на пятой неделе (Shotwell et al. 1986). Важный момент: одной из функций парвальбумин-позитивных нейронов полагается контроль нейрональной пластичности и запуск, а также закрытие окна критического периода (Fagiolini et al. 2004; Gao et al. 2000; Takesian, Hensch 2013). Появление этих нейронов в А-слоях сопряжено с достижением максимального уровня нейрональной пластич-

ности на пятой постнатальной неделе, а дальнейшее увеличение их числа совпадает с последующим снижением нейрональной пластичности (Chalupa 2007; Crowley, Katz 2002).

Маркер кониоцеллюлярных нейронов у приматов. У приматов Ca^{2+} -связывающий белок кальретинин селективно метит кониоцеллюлярные слои НКТд (Soares et al. 2001; Yan et al. 1996), в то время как у кошки данная популяция не исследовалась. Оказалось, что нейроны, экспрессирующие кальретинин, у животных всех возрастов распределены в пределах слоев равномерно (Merkulyeva et al. 2025). Однако у животных в возрасте 0–14 дней мы обнаружили ранее неизвестную популяцию крупных нейронов в слоях Сп (см. рис. 2А, В): размер сомы данных нейронов в несколько раз превышал таковую у интернейронов, что позволило предположить, что это релейные клетки (Merkulyeva et al. 2025). В этих же слоях мы выявили высокую концентрацию кальретинин-позитивных волокон, зачастую формирующих регулярные скопления; наиболее вероятное происхождение данных волокон — кальретинин-позитивные ганглиозные клетки сетчатки. В сетчатке кальретинин экспрессируется в ганглиозных клетках, относящихся к W/ кониоцеллюлярному проводящему каналу (Chandra et al. 2017; Hong et al. 2002). Вместе с фактом о том, что Сп слои содержат исключительно W нейроны, это позволяет предположить: наиболее вероятно, что выявленные крупные транзиторные нейроны Сп слоев являются релейными клетками W типа. Ранее было показано, что в Сп слоях НКТд кошек в возрасте 0–14 дней существуют крупные нейроны, посылающие проекции в I слой первичной зрительной коры (Kato et al. 1984). Предполагается, что выявленные W нейроны определяют ранние геникуло-кортикальные взаимодействия.

Отметим, что в ПГЯ животных в возрасте 0–2 недель мы также выявили транзиторную популяцию кальретинин-позитивных нейронов, отличных по морфологии от прочих нейронов этого ядра и не относящихся к популяции ГАМК-эргических тормозных клеток (Merkulyeva et al. 2022). Важно, что первые кортикогеникулятные аксоны оканчиваются не в самом НКТд, но именно в ПГЯ (McConnell et al. 1989). Эти факты, а также одномоментное существование разных транзиторных популяций НКТд и ПГЯ во время первых двух постнатальных недель свидетельствуют об их сопряженной работе во время периода развития, определяемого в большей степени внутренними факторами, поскольку в этот период глаза кошки еще закрыты, а оптические среды не прозрачны (Bonds, Freeman 1978).

Разница между слоями А и А1. Мы выявили, что слой А содержит более выраженные подслои по сравнению со слоем А1. Основным функциональным отличием между этими слоями принято считать ретинальный вход: слой А получает его из контралатерального глаза, слой А1 — из ипсилатерального (Sanderson 1974; Stryker, Zahs 1983). Однако существует целый ряд и других особенностей. В частности, в слое А отмечен более крутой градиент в расположении нейронов разных функциональных типов: OFF/ON, Y/X (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz 1986). В слое А, Y нейроны по большей части вовлечены в геникуло-кортико-геникулятные взаимодействия, в то время как Y нейроны слоя А1 — также и в геникуло-кортико-тектальные (Erişir et al. 1998). Размер сомы общей популяции нейронов (Kalil 1978; Kutcher, Duffy 2007), как и размер сомы Y нейронов (Mikhalkin et al. 2021), неодинаковы в А-слоях: больше в слое А1. Интересно, что данные с использованием NeuN и SMI-32 указывают на гетерохронное развитие этих слоев (Merkulyeva et al. 2018; Mikhalkin et al. 2021), что позволяет полагать существование разных балансов в активности OFF/ON, Y/X и прочих систем у животных во время докритического и критического периодов развития.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Вклад авторов

а. Меркульева Наталья Сергеевна — идея работы, сбор и обработка данных, написание и редактирование текста статьи, финансирование, руководство работой;

б. Михалкин Александр Александрович — сбор и обработка данных, написание и редактирование текста статьи.

Author Contributions

а. Natalia S. Merkulyeva — conception, data collection and processing, manuscript drafting and revision, funding acquisition, project supervision;

б. Aleksandr A. Mikhalkin — data collection and processing, manuscript drafting and revision.

References

- Berardi, N., Morrone, M. C. (1984) Development of gamma-aminobutyric acid mediated inhibition of X cells of the cat lateral geniculate nucleus. *Journal of Physiology*, vol. 357, no. 1, pp. 525–537. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015515> (In English)
- Bickford, M. E., Guido, W., Godwin, D. W. (1998) Neurofilament proteins in Y-cells of the cat lateral geniculate nucleus: Normal expression and alteration with visual deprivation. *Journal of Neuroscience*, vol. 18, no. 16, pp. 6549–6557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-16-06549.1998> (In English)
- Bonds, A. B., Freeman, R. D. (1978) Development of optical quality in the kitten eye. *Vision Research*, vol. 18, no. 4, pp. 391–398. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(78\)90048-2](https://doi.org/10.1016/0042-6989(78)90048-2) (In English)
- Bowling, D. B., Wieniawa-Narkiewicz, E. (1986) The distribution of on- and off-centre X- and Y-like cells in the A layers of the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of Physiology*, vol. 375, no. 1, pp. 561–572. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016133> (In English)
- Casagrande, V. A. (1994) A third parallel visual pathway to primate area V1. *Trends in Neuroscience*, vol. 17, no. 7, pp. 305–310. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(94\)90065-5](https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90065-5) (In English)
- Celio, M. R. (1990) Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience*, vol. 35, no. 2, pp. 375–475. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90091-h](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90091-h) (In English)
- Chalupa, L. M. (2007) A reassessment of the role of activity in the formation of eye-specific retinogeniculate projections. *Brain Research Reviews*, vol. 55, no. 2, pp. 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.03.003> (In English)
- Chandra, A. J., Lee, S. C. S., Grünert, U. (2017) Thorny ganglion cells in marmoset retina: Morphological and neurochemical characterization with antibodies against calretinin. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 525, no. 18, pp. 3962–3974. <https://doi.org/10.1002/cne.24319> (In English)
- Crowley, J. C., Katz, L. C. (2002) Ocular dominance development revisited. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 12, no. 1, pp. 104–109. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00297-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00297-0) (In English)
- Demeulemeester, H., Arckens, L., Vandesande, F. et al. (1991) Calcium binding proteins as molecular markers for cat geniculate neurons. *Experimental Brain Research*, vol. 83, no. 3, pp. 513–520. <https://doi.org/10.1007/BF00229828> (In English)

- De Sousa, A. A., Sherwood, C. C., Hof, P. R., Zilles, K. (2013) Lamination of the lateral geniculate nucleus of catarrhine primates. *Brain, Behavior and Evolution*, vol. 81, no. 2, pp. 93–108. <https://doi.org/10.1159/000346495> (In English)
- Erişir, A., Van Horn, S. C., Sherman, S. M. (1998) Distribution of synapses in the lateral geniculate nucleus of the cat: Differences between laminae A and A1 and between relay cells and interneurons. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 390, no. 2, pp. 247–255. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19980112\)390:2<247::AID-CNE7>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19980112)390:2<247::AID-CNE7>3.0.CO;2-1) (In English)
- Fagiolini, M., Fritschy, J.-M., Löw, K. et al. (2004) Specific GABA_A circuits for visual cortical plasticity. *Science*, vol. 303, no. 5664, pp. 1681–1683. <https://doi.org/10.1126/science.1091032> (In English)
- Ferster, D. (1990) X- and Y-mediated current sources in areas 17 and 18 of cat visual cortex. *Visual Neuroscience*, vol. 4, no. 2, pp. 135–145. <https://doi.org/10.1017/S0952523800002297> (In English)
- Fitzgibbon, T. (2002) Organization of reciprocal connections between the perigeniculate nucleus and dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: A transneuronal transport study. *Visual Neuroscience*, vol. 19, no. 4, pp. 511–520. <https://doi.org/10.1017/S0952523802194120> (In English)
- FitzGibbon, T. (2007) Do first order and higher order regions of the thalamic reticular nucleus have different developmental timetables? *Experimental Neurology*, vol. 204, no. 1, pp. 339–354. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.11.012> (In English)
- Gao, W. J., Wormington, A. B., Newman, D. E., Pallas, S. L. (2000) Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: Immunocytochemical localization of calbindin- and parvalbumin-containing neurons. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 422, no. 1, pp. 140–157. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(20000619\)422:1<140::aid-cne9>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(20000619)422:1<140::aid-cne9>3.0.co;2-0) (In English)
- Hendry, S. H. C., Reid, R. C. (2000) The koniocellular pathway in primate vision. *Annual Review of Neuroscience*, vol. 23, no. 1, pp. 127–153. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.127> (In English)
- Hong, S.-K., Kim, J.-Y., Jeon, C.-J. (2002) Immunocytochemical localization of calretinin in the superficial layers of the cat superior colliculus. *Neuroscience Research*, vol. 44, no. 3, pp. 325–335. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(02\)00154-2](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(02)00154-2) (In English)
- Jeffries, A. M., Killian, N. J., Pezaris, J. S. (2014) Mapping the primate lateral geniculate nucleus: A review of experiments and methods. *Journal of Physiology — Paris*, vol. 108, no. 1, pp. 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.10.001> (In English)
- Kalil, R. (1978) Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 182, no. 2, pp. 265–291. <https://doi.org/10.1002/cne.901820206> (In English)
- Kato, N., Kawaguchi, S., Miyata, H. (1984) Geniculocortical projection to layer I of area 17 in kittens: Orthograde and retrograde HRP studies. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 225, no. 3, pp. 441–447. <https://doi.org/10.1002/cne.902250309> (In English)
- Kaufman, D. L., Houser, C. R., Tobin, A. J. (1991) Two forms of the γ -aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. *Journal of Neurochemistry*, vol. 56, no. 2, pp. 720–723. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb08211.x> (In English)
- Kawano, J. (1998) Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: An anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 392, no. 4, pp. 439–457. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980323\)392:4<439::aid-cne3>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980323)392:4<439::aid-cne3>3.0.co;2-1) (In English)
- Kutcher, M. R., Duffy, K. R. (2007) Cytoskeleton alteration correlates with gross structural plasticity in the cat lateral geniculate nucleus. *Visual Neuroscience*, vol. 24, no. 6, pp. 775–785. <https://doi.org/10.1017/S095252380707068X> (In English)
- Lavezzi, A. M., Corna, M. F., Matturri, L. (2013) Neuronal nuclear antigen (NeuN): A useful marker of neuronal immaturity in sudden unexplained perinatal death. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 329, no. 1–2, pp. 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.012> (In English)
- Le Vay, S., McConnell, S. K. (1982) ON and OFF layers in the lateral geniculate nucleus of the mink. *Nature*, vol. 300, no. 5890, pp. 350–351. <https://doi.org/10.1038/300350a0> (In English)
- Linden, D. C., Guillery, R. W., Cucchiari, J. (1981) The dorsal lateral geniculate nucleus of the normal ferret and its postnatal development. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 203, no. 2, pp. 189–211. <https://doi.org/10.1002/cne.902030204> (In English)
- Martin, P. R., White, A. J. R., Goodchild, A. K. et al. (1997) Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *European Journal of Neuroscience*, vol. 9, no. 7, pp. 1536–1541. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01509.x> (In English)
- McConnell, S. K., Ghosh, A., Shatz, C. J. (1989) Subplate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex. *Science*, vol. 245, no. 4921, pp. 978–982. <https://doi.org/10.1126/science.2475909> (In English)
- Merkulyeva, N. S. (2019) Provodyashchie kanaly zritel'noj sistemy. Osnovy klassifikatsii [Visual parallel channels. A basis of classification]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova*, vol. 69, no. 5, pp. 541–548. <https://doi.org/10.1134/S004446771905006X> (In Russian)

- Merkulyeva, N. S. (2022) Provodyashchie kanaly zritel'noj sistemy. Tretij kanal [Conducting channels in the visual system. The third channel]. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 52, no. 6, pp. 886–898. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01313-4> (In English)
- Merkulyeva, N. S., Kostareva, A., Mikhalkin, A. A. (2025) Neurons expressing calretinin in the developing feline dorsal lateral geniculate nucleus. *The Anatomical Record*. [In Print]. <https://doi.org/10.1002/ar.25670> (In English)
- Merkulyeva, N. S., Mikhalkin, A. A., Zykin, P. (2018) Early postnatal development of the lamination in the lateral geniculate nucleus A-layers in cats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 38, no. 5, pp. 1137–1143. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0585-6> (In English)
- Merkulyeva, N. S., Mikhalkin, A. A., Kostareva, A., Vavilova, T. (2022) Transient neurochemical features of the perigeniculate neurons during early postnatal development of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 530, no. 18, pp. 3193–3208. <https://doi.org/10.1002/cne.25402> (In English)
- Mikhalkin, A. A., Merkulyeva, N. S. (2023) Dorzal'noe yadro naruzhnogo kolenchatogo tela: anatomiya, gistologiya, ontogenez [The dorsal nucleus of the lateral geniculate body: Anatomy, histology, ontogenesis]. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 53, no. 8, pp. 1410–1425. <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01534-1> (In English)
- Mikhalkin, A. A., Nikitina, N. I., Merkulyeva, N. S. (2021) Heterochrony of postnatal accumulation of nonphosphorylated heavy-chain neurofilament by neurons of the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 529, no. 7, pp. 1430–1441. <https://doi.org/10.1002/cne.25028> (In English)
- Mikhalkin, A. A., Nikitina, N. I., Merkulyeva, N. S. (2024) Early postnatal development of the primary visual areas 17 and 18 of the cat cerebral cortex: An SMI-32 study. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 102, no. 8, article e25375. <https://doi.org/10.1002/jnr.25375> (In English)
- Mitchell, D. E., Duffy, K. R. (2014) The case from animal studies for balanced binocular treatment strategies for human amblyopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, vol. 34, no. 2, pp. 129–145. <https://doi.org/10.1111/opo.12122> (In English)
- Mitzdorf, U., Singer, W. (1977) Laminar segregation of afferents to lateral geniculate nucleus of the cat: An analysis of current source density. *Journal of Neurophysiology*, vol. 40, no. 6, pp. 1227–1244. <https://doi.org/10.1152/jn.1977.40.6.1227> (In English)
- Movshon, J. A., Thompson, I. D., Tolhurst, D. J. (1978) Spatial and temporal contrast sensitivity of neurones in areas 17 and 18 of the cat's visual cortex. *Journal of Physiology*, vol. 283, no. 1, pp. 101–120. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012490> (In English)
- Mullen, R. J., Buck, C. R., Smith, A. M. (1992) NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*, vol. 116, no. 1, pp. 201–211. <https://doi.org/10.1242/dev.116.1.201> (In English)
- Orban, G. A. (1984) *Neuronal operations in the visual cortex*. Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer-Verlag, 370 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-46469-0> (In English)
- Parrey, M. U. R. (2024) From cats to the cortex: Unravelling the hierarchical processing system of vision and brain plasticity. *Cureus*, vol. 16, no. 9, article e68424. <https://doi.org/10.7759/cureus.68424> (In English)
- Sanderson, K. J. (1974) Lamination of the dorsal lateral geniculate nucleus in carnivores of the weasel (Mustelidae), raccoon (Procyonidae) and fox (Canidae) families. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 153, no. 3, pp. 238–266. <https://doi.org/10.1002/cne.901530303> (In English)
- Sherman, S. M. (1985) Development of retinal projections to the cat's lateral geniculate nucleus. *Trends in Neurosciences*, vol. 8, pp. 350–355. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(85\)90121-3](https://doi.org/10.1016/0166-2236(85)90121-3) (In English)
- Sherman, S. M., Guillery, R. W. (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 357, no. 1428, pp. 1695–1708. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1161> (In English)
- Shinmyo, Y., Toda, T., Masuda, K. et al. (2017) Molecular investigations of the structure and development of the brain of carnivores. In: S. Shigeno, Y. Murakami, T. Nomura (eds.). *Brain evolution by design. Diversity and commonality in animals*. Tokyo: Springer Publ., pp. 311–327. https://doi.org/10.1007/978-4-431-56469-0_13 (In English)
- Shotwell, S. L., Shatz, C. J., Luskin, M. B. (1986) Development of glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience*, vol. 6, no. 5, pp. 1410–1423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-05-01410.1986> (In English)
- Soares, J. G., Botelho, E. P., Gattass, R. (2001) Distribution of calbindin, parvalbumin and calretinin in the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in Cebus apella monkeys. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 22, no. 3, pp. 139–146. [https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(01\)00123-5](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(01)00123-5) (In English)
- Sretavan, D. W., Shatz, C. J. (1986) Prenatal development of retinal ganglion cell axons: Segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience*, vol. 6, no. 1, pp. 234–251. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-01-00234.1986> (In English)
- Stichel, C. C., Singer, W., Heizmann, C. W., Norman, A. W. (1987) Immunohistochemical localization of calcium-binding proteins, parvalbumin and calbindin-D 28k, in the adult and developing visual cortex of cats: A light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 262, no. 4, pp. 563–577. <https://doi.org/10.1002/cne.902620409> (In English)

- Stryker, M. P., Zahs, K. R. (1983) On and off sublaminae in the lateral geniculate nucleus of the ferret. *Journal of Neuroscience*, vol. 3, no. 10, pp. 1943–1951. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.03-10-01943.1983> (In English)
- Takesian, A. E., Hensch, T. K. (2013) Balancing plasticity/stability across brain development. *Progress in Brain Research*, vol. 207, pp. 3–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00001-1> (In English)
- Van der Gucht, E., Vandesande, F., Arckens, L. (2001) Neurofilament protein: A selective marker for the architectonic parcellation of the visual cortex in adult cat brain. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 441, no. 4, pp. 345–368. <https://doi.org/10.1002/cne.1416> (In English)
- Weng, C., Yeh, C.-I., Stoelzel, C. R., Alonso, J.-M. (2005) Receptive field size and response latency are correlated within the cat visual thalamus. *Journal of Neurophysiology*, vol. 93, no. 6, pp. 3537–3547. <https://doi.org/10.1152/jn.00847.2004> (In English)
- Westland, K. W., Burke, W. (2002) Patterns of X and Y optic nerve fibre terminations in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Documenta Ophthalmologica*, vol. 105, no. 2, pp. 129–149. <https://doi.org/10.1023/a:1020544802517> (In English)
- Weyand, T. G. (2016) The multifunctional lateral geniculate nucleus. *Reviews in Neurosciences*, vol. 27, no. 2, pp. 135–157. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0018> (In English)
- Yan, Y. H., Winarto, A., Mansjoer, I., Hendrickson, A. (1996) Parvalbumin, calbindin, and calretinin mark distinct pathways during development of monkey dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurobiology*, vol. 31, no. 2, pp. 189–209. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4695\(199610\)31:2<189::AID-NEU5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4695(199610)31:2<189::AID-NEU5>3.0.CO;2-7) (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 577

EDN ASNISD

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-171-180>

Лактоферрин снижает плазматический уровень белка острой фазы церулоплазмينا в условиях, моделирующих воздействие невесомости на организм человека

О. Н. Ларина ^{✉1}, А. М. Беккер ¹, Г. Ю. Васильева ¹,
А. Г. Репенкова ¹, Е. Р. Садчикова ²

¹ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, г. Москва, Хорошёвское шоссе, д. 76А

² Институт биологии гена РАН, 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

Сведения об авторах

Ольга Николаевна Ларина, ORCID: [0000-0002-2827-3428](https://orcid.org/0000-0002-2827-3428), e-mail: olarina@imbp.ru

Анна Марковна Беккер, e-mail: am_bekker@mail.ru

Галина Юрьевна Васильева, SPIN-код: [7518-1150](https://orcid.org/7518-1150), ORCID: [0000-0003-0879-889X](https://orcid.org/0000-0003-0879-889X), e-mail: galvassilieva@mail.ru

Людмила Георгиевна Репенкова, e-mail: repenkova@imbp.ru

Елена Рубеновна Садчикова, SPIN-код: [1684-8934](https://orcid.org/1684-8934), Scopus AuthorID: [15751827100](https://orcid.org/15751827100), ORCID: [0000-0003-2039-7108](https://orcid.org/0000-0003-2039-7108), e-mail: e.r.sadchikova@gmail.com

Для цитирования: Ларина, О. Н., Беккер, А. М., Васильева, Г. Ю., Репенкова, А. Г., Садчикова, Е. Р. (2025) Лактоферрин снижает плазматический уровень белка острой фазы церулоплазмينا в условиях, моделирующих воздействие невесомости на организм человека. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 171–180. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-171-180> EDN ASNISD

Получена 20 марта 2025; прошла рецензирование 21 мая 2025; принята 23 мая 2025.

Финансирование: Работа проведена в соответствии с Государственным заданием FMFR-2024-0039 в части получения биоматериала и исследования биохимических показателей; при поддержке Государственного задания FFEW-2024-0004 в части приготовления препарата лактоферрина и разработки схемы его применения.

Права: © О. Н. Ларина, А. М. Беккер, Г. Ю. Васильева, А. Г. Репенкова, Е. Р. Садчикова (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Лактоферрин (LF), белок семейства трансферрина, имеет широкое применение в качестве пищевой добавки и рассматривается как перспективный нутрицевтик. Лактоферрин млекопитающих существует в двух основных формах: LF молока и других внеклеточных секретов синтезируется и секретируется зернистыми эпителиальными клетками, второй вариант аккумулируется во вторичных гранулах нейтрофилов. Обе изоформы кодируются одним геном, но различаются по сайтам гликозилирования, составу углеводного компонента и функциональным свойствам. При пероральном приеме LF часть молекул белка, поступающего в пищеварительную систему, не подвергается гидролизу пищеварительными ферментами, сохраняется в интактном виде, адсорбируется эпителиальными клетками тонкого кишечника и попадает в кровеносную систему, где может взаимодействовать с плазматическим белком церулоплазмином (Cer) с образованием труднодиссоциируемых долгоживущих комплексов. В эксперименте с «сухой» иммерсией, моделирующей воздействие на организм невесомости, использование препаратов LF человека в качестве пищевой добавки приводило к снижению плазматической концентрации Cer у испытуемых, наблюдаемый эффект проявлял признаки дозовой зависимости. Церулоплазмин выполняет функции скавенджера свободнорадикальных соединений кислорода, вырабатываемых клетками иммунной системы, и в случае уменьшения его концентрации будет снижен суммарный антиокислительный потенциал крови. На начальных этапах адаптации к стрессовому воздействию, каким является «сухая» иммерсия, способность LF модулировать активность иммунных клеток может оказывать влияние на синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, от которых зависит экспрессия острофазных белков, в том числе церулоплазмينا. Таким образом, иммуномодулирующая функция лактоферрина является еще одним фактором, участвующим в регуляции плазматического уровня церулоплазмينا.

Ключевые слова: «сухая» иммерсия, невесомость, человек, церулоплазмин, лактоферрин

Lactoferrin reduces ceruloplasmin plasma levels under conditions simulating weightlessness in humans

O. N. Larina^{✉1}, A. M. Bekker¹, G. Yu. Vasilieva¹, L. G. Repenkova¹, E. R. Sadchikova²

¹ Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,
76A Khoroshevskoe Highway, Moscow 123007, Russia

² Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, 34/5 Vavilova Str., Moscow 119334, Russia

Authors

Olga N. Larina, ORCID: 0000-0002-2827-3428, e-mail: olarina@imbp.ru

Anna M. Bekker, e-mail: am_bekker@mail.ru

Galina Yu. Vasilieva, SPIN: 7518-1150, ORCID: 0000-0003-0879-889X, e-mail: galvassilieva@mail.ru

Ludmila G. Repenkova, e-mail: repenkova@imbp.ru

Elena R. Sadchikova, SPIN: 1684-8934, Scopus AuthorID: 15751827100, ORCID: 0000-0003-2039-7108,
e-mail: e.r.sadchikova@gmail.com

For citation: Larina, O. N., Bekker, A. M., Vasilieva, G. Yu., Repenkova, L. G., Sadchikova, E. R. (2025) Lactoferrin reduces ceruloplasmin plasma levels under conditions simulating weightlessness in humans. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 171–180. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-171-180> EDN ASNISD

Received 20 March 2025; reviewed 21 May 2025; accepted 23 May 2025.

Funding: This work is part of the state-commissioned assignments: No. FMFR-2024-0039 (pertaining to the procurement of biomaterial and analysis of biochemical parameters) and No. FFEW-2024-0004 (pertaining to the preparation of lactoferrin and the development of its administration protocol).

Copyright: © O. N. Larina, A. M. Bekker, G. Yu. Vasilieva, L. G. Repenkova, E. R. Sadchikova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](#).

Abstract. Lactoferrin (LF), a member of the transferrin family of proteins, is widely used as a food additive and is a promising nutraceutical. Mammalian lactoferrin exists in two primary forms: one synthesized by glandular epithelial cells and found in milk and other secretions, and another stored in the secondary granules of neutrophils. While these isoforms share an identical amino acid sequence, they differ in glycosylation sites, carbohydrate component composition, and functional properties. Upon oral administration, a fraction of LF resists enzymatic hydrolysis and is absorbed intact in small intestine into the bloodstream, where it can form stable complexes with the plasma protein ceruloplasmin (Cer). In a dry immersion study, a model simulating the effects of weightlessness, oral administration of human LF reduced plasma Cer concentrations in test subjects, an effect which demonstrated signs of dose-dependence. As ceruloplasmin is a key scavenger of reactive oxygen species produced by immune cells, its decline corresponds to a reduction in the blood's total antioxidant capacity. During the initial stages of adaptation to immersion stress, LF's capacity to modulate immune cell activity may influence the synthesis and secretion of proinflammatory cytokines, and, consequently, the hepatic expression of acute-phase proteins, including ceruloplasmin. Thereby, under the conditions of an immersion experiment, the immunomodulatory function of lactoferrin may be a significant factor in the regulation of plasma ceruloplasmin levels.

Keywords: dry immersion, weightlessness, human, ceruloplasmin, lactoferrin

Введение

Лактоферрин (LF), железосодержащий функциональный белок семейства трансферрина, обладает широким спектром активностей, усиливающих антимикробную, противовирусную, антипаразитарную, противоопухолевую защиту организма, оказывает модулирующее действие на иммунные реакции, клеточный рост и дифференцировку. Исследования свойств лактоферрина ведутся с 1939 года, когда он был впервые обнаружен и выделен из коровьего молока, с 2012 года лактоферрин коровьего молока является пищевым ингредиентом, до-

пущенным для коммерческого использования на территории Европейского союза (Commission Implementing... 2012). Как составляющая продуктов питания LF используется в детских смесях, нутрицевтиках, кисломолочных продуктах, обработанном мясе и диетических добавках (Conesa et al. 2010; Martins et al. 2016), в фармацевтической и косметической промышленности входит в состав препаратов, предназначенных для лечения герпеса или кожных повреждений, укрепления иммунитета, повышения уровня железа, поддержки кишечной микробиоты или ограничения нежелательного роста бактерий (Tomita et al. 2009).

Лактоферрин является гликозилированным белком, имеющим высокую гомологию с трансферрином. Единственная полипептидная цепь LF человека состоит из 691 аминокислоты и формирует две глобулярные доли, каждая из которых содержит сайт связывания трехвалентного иона железа. У млекопитающих известны два основных варианта LF, которые кодируются одним геном, но различаются по сайтам гликозилирования и составу углеводного компонента: лактоферрин молока и других внеклеточных секретов синтезируется и секретируется зернистыми эпителиальными клетками, вторая форма является содержимым вторичных гранул нейтрофилов (Sabatucci et al. 2007).

Лактоферрин, так же как трансферрин, обеспечивает перенос трехвалентных ионов железа к клеткам и контролирует уровень свободного железа в крови и экзокринных секретах. Ионы Fe^{3+} составляют также основную часть железа, содержащегося в продуктах питания, однако в пищеварительной системе в ходе адсорбции они подвергаются действию ферроредуктаз кишечного эпителия и восстанавливаются до состояния Fe^{2+} , а обратное окисление, необходимое для включения железа в белок-переносчик, осуществляется феррооксидазой церулоплазмином (Cer). Данные биохимических и биофизических исследований показывают, что церулоплазмин может связываться и взаимодействовать напрямую с трансферрином или лактоферрином (White et al. 2012). В соответствии с расчетами, около 70% молекул церулоплазмина (концентрация которого в крови приблизительно 0,02–0,06%) должны находиться в связанном с трансферрином состоянии (Ha-Duong et al. 2010), однако существование таких комплексов не получило экспериментального подтверждения (Sokolov et al. 2017). Присутствующий в плазме крови лактоферрин в основном имеет нейтрофильное происхождение (Iyer, Lönnnerdal 1993). Комплексы, образующиеся при взаимодействии церулоплазмина с лактоферрином (плазматическая концентрация в нормальных условиях около 0,0001–0,0002%) (Aleshina 2019; Levay, Viljoen 1995), показывают высокую стабильность и выдерживают хранение в растворе на протяжении длительного времени (Zakharova et al. 2000). Прочность надмолекулярных структур может объясняться особенностями строения лактоферрина, имеющего на N-конце богатый аргинином положительно заряженный домен, что позволяет предположить возможность электростатического взаимодействия при их формировании (Elizarova et al. 2023; Sokolov et al. 2006; Zakharova et al. 2000). Образование комплексов LF-Cer происходит без

существенных конформационных перестроек белков (Sabatucci et al. 2007; Vasilyev 2010), но значительно повышает феррооксидазную активность церулоплазмина (Sokolov et al. 2017).

Невесомость, сопровождающая пребывание в космическом полете, известна как фактор, способный вызвать развитие воспаления (Fava et al. 2024). Лактоферрин, который выполняет функции посредника в реагировании клеток иммунной системы на воздействия внешней среды (Baveye et al. 1999; Cutone et al. 2023; Kruzel et al. 2017), в ответ на воспаление начинает активно секретироваться из нейтрофилов во внеклеточное пространство, и вероятность комплексообразования с Cer резко возрастает. Поскольку образование комплексов LF-Cer увеличивает активность последнего, повышенный уровень LF в крови может иметь значение для функционирования церулоплазмина в качестве феррооксидазы и сквенджера свободно-радикальных соединений кислорода и, как следствие, для защищенности сердечно-сосудистой системы от избыточной продукции свободно-радикальных соединений активированными иммунными клетками.

Лактоферрин связывается с рецепторами различных типов клеток, включая эпителиальные клетки кишечника, где он адсорбируется посредством эндоцитоза и попадает в кровеносную систему через лимфатическую циркуляцию (Takeuchi et al. 2004). Лактоферрин, используемый в качестве пищевой добавки, при попадании в организм подвергается расщеплению пищеварительными ферментами, но часть белка в интактном виде достигает кровотока, где может образовывать комплексы с церулоплазмином. Применение препаратов лактоферрина, совпадающее по времени с начальной фазой адаптации к невесомости, а, возможно, и при других экстремальных воздействиях, увеличивает количество факторов, влияющих на содержание свободного церулоплазмина и феррооксидазную активность в крови.

Физиологические эффекты невесомости, такие как устранение опоры, весовая разгрузка, перераспределение жидких сред организма, гиподинамия (Tanaka et al. 2017), могут быть имитированы в наземных условиях с помощью специальных методов, среди которых «сухая» иммерсия позволяет наиболее адекватно моделировать обусловленные невесомостью изменения в организме человека. Целью данного исследования является определение влияния различных дозировок лактоферрина на динамику плазматической концентрации церулоплазмина в начальный период адаптации к условиям моделируемой невесомости.

Методы

Основные характеристики эксперимента с «сухой» иммерсией

Исследования проводили в Институте медико-биологических проблем на стендовой базе «Сухая иммерсия» (Larina et al. 2023), которая является частью уникальной научной установки «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения», и на уникальной научной установке «Трансгенбанк» Института биологии гена РАН. Испытуемые находились в иммерсионной ванне в условиях ограниченной двигательной активности, включая лимитирование движений нижних конечностей (рис. 1). Температуру воды в ванне поддерживали в пределах 32–34 °С. При проведении



Рис. 1. Процедура забора крови у обследуемого в период пребывания в «сухой» иммерсии. (Фото ГНЦ РФ–ИМБП РАН, 2025)

Fig. 1. Blood sample collection from a subject during a dry immersion experiment (photo by Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, 2025)

краткосрочных исследований, требующих подъема из ванны, обследуемые находились в положении лежа на спине. Для гигиенических процедур испытуемых поднимали из ванны не более чем на 15 мин в день, основную часть этого времени они находились в положении лежа на спине. Длительность пребывания в иммерсии составляла 5 суток (120 ч).

Обследуемые

В исследованиях предусматривалось 3 режима пребывания в иммерсии: «чистая» иммерсия (группа плацебо), применение лактоферрина в дозировке 200 мг/сутки (группа LF1) и 400 мг/сутки (группа LF2). В эксперименте приняли участие испытуемые женского пола (табл. 1). Включение волонтеров в состав обследуемой группы иммерсионного эксперимента производили на основании положительного заключения медицинской комиссии при добровольном письменном информированном согласии испытуемых.

Препарат лактоферрина и дозировки

Биотехнологический аналог LF человека (чистота 96%, насыщение железом 14%) был предоставлен Институтом биологии гена РАН (Goldman et al. 2012).

Прием препарата осуществлялся не менее чем за 30 минут до еды с первых по пятые сутки иммерсии дважды в день. В группе LF1 разовая доза составляла 100 мг (200 мг лактоферрина в сутки), в группе LF2 — 200 мг (400 мг LF в сутки). После выхода из иммерсии лактоферрин принимали однократно в утреннее время в количестве, равном полной суточной дозировке.

Исследуемый материал

Для анализа использовали плазму венозной крови, стабилизированную EDTA-3Na. Взятие крови осуществляли в утренние часы натощак один раз до иммерсии, по истечении 24 ч и 120 ч пребывания в условиях иммерсии и через 7 дней после ее окончания.

Определение плазматического уровня церулоплазмينا

Концентрацию церулоплазмينا измеряли на анализаторе «Колибри» («Техномедика») с использованием набора реактивов для иммунотурбидиметрического анализа (изготовитель «Sentinel Diagnostics»).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью *Statistica 13*. На всех этапах исследования выборки индивидуальных значений концентрации церулоплазмينا являлись частью генеральной

Табл. 1. Антропометрические характеристики участников исследования с «сухой» иммерсией ($M \pm m$)

| Выборка лиц, участвовавших в эксперименте | Число обследуемых | Возраст (лет) | Рост (м) | Вес (кг) | Индекс массы тела |
|-------------------------------------------|-------------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|
| Плацебо | 6 | 29,3 \pm 2,3 | 1,66 \pm 0,02 | 66,4 \pm 4,4 | 24,1 \pm 1,2 |
| LF1 | 9 | 27,1 \pm 0,8 | 1,68 \pm 0,02 | 60,2 \pm 3,0 | 21,2 \pm 0,7 |
| LF2 | 6 | 29,0 \pm 1,7 | 1,70 \pm 0,02 | 63,6 \pm 3,0 | 22,0 \pm 0,7 |

Table 1. Anthropometric characteristics of participants in the dry immersion study.
Data are presented as mean \pm SEM

| Study group | Number of test subjects | Age (years) | Height (m) | Weight (kg) | Body mass index |
|-------------|-------------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Placebo | 6 | 29.3 \pm 2.3 | 1.66 \pm 0.02 | 66.4 \pm 4.4 | 24.1 \pm 1.2 |
| LF1 | 9 | 27.1 \pm 0.8 | 1.68 \pm 0.02 | 60.2 \pm 3.0 | 21.2 \pm 0.7 |
| LF2 | 6 | 29.0 \pm 1.7 | 1.70 \pm 0.02 | 63.6 \pm 3.0 | 22.0 \pm 0.7 |

совокупности, обладающей свойствами нормального распределения (Stephens 1970). Табличные данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего. С помощью столбчатой диаграммы показаны процентные изменения средних концентраций церулоплазмينا в экспериментальных группах во время иммерсии относительно фоновых значений.

Результаты

Изменения плазматического уровня церулоплазмينا в группе плацебо соответствовали типичной для условий иммерсии динамике, у большинства обследуемых концентрация Cer увеличилась по отношению к базальному уровню. Индивидуальные изменения, наблюдаемые после 120-часового пребывания в иммерсии, варьировали от 11 до 84%, а их распределение имело явно выраженный бимодальный характер: у двух индивидуумов плазматическая концентрация церулоплазмينا во время иммерсии увеличилась на 51 и 84% по сравнению с исходными значениями, превысив границы физиологической нормы, у трех участников группы увеличение содержания Cer составило 11–15%. Также имелся пример снижения уровня белка на 25% (24 ч)–15% (120 ч) (рис. 2А).

Сходные эффекты пребывания в иммерсии наблюдались в группе LF1: у двух индивидуумов максимальное увеличение концентрации Cer (41% и 53%) значительно превосходило изменения показателя у остальных испытуемых этой группы (2–20%). Также во время иммерсии у трех испытуемых наблюдалось снижение уровня церулоплазмينا от 4 до 16% (рис. 2В).

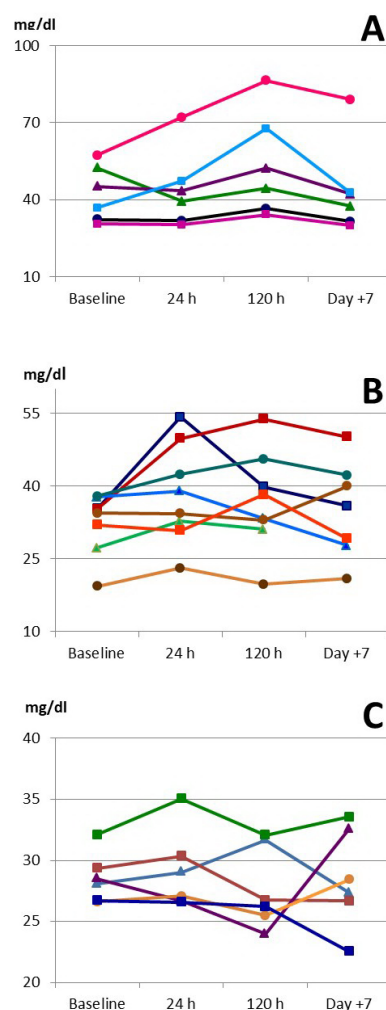


Рис. 2. Концентрация церулоплазмينا в плазме крови испытуемых в эксперименте с «сухой» иммерсией (индивидуальные кривые). А — группа плацебо; В — группа LF1; С — группа LF2

Fig. 2. Ceruloplasmin concentrations in a dry immersion experiment (individual time curves). A — Placebo group; B — LF1 group; C — LF2 group

Аналогично пребыванию в невесомости, иммерсионное воздействие провоцирует перемещение жидкости во внесосудистое пространство, установление отрицательного водного баланса и сокращение объема плазмы крови, которое в экспериментах с иммерсией женщин составляет 18–24% (Robin et al. 2023). Увеличение концентрации Cer, выраженное в процентных долях значений, полученных в фоновом периоде, у части испытуемых групп плацебо и LF1, было сопоставимо с изменениями объема плазмы и, наиболее вероятно, является следствием гемоконцентрации. Случаи более значительного повышения концентрации церулоплазмينا, (41–84%), указывают на активацию синтеза белка.

В группе LF2 преобладающей была тенденция к снижению концентрации Cer (рис. 2С). К моменту окончания иммерсии лишь у двух человек было отмечено незначительное увеличение показателя — на 9–13%. Средние значения концентрации Cer во время иммерсии и на +7 сутки были ниже, чем до начала эксперимента (табл. 2).

Тенденции, наблюдаемые в группе LF2 и в группе плацебо, имеют противоположную направленность. И если эффекты пребывания в иммерсии обследуемых группы плацебо совпадают с результатами исследований динамики церулоплазмينا в предыдущих экспериментах с иммерсией, где происходило увеличение средних значений показателя (Bekker et al. 2016; Larina, Bekker 2012), то единообразного снижения плазматического уровня Cer в ходе иммерсии, подобного наблюдаемому в группе LF2, ранее не отмечалось. Снижение концентрации Cer плазмы крови у испытуемых группы LF2 происходило параллельно с выходом жидкости

из внутрисосудистого пространства и развитием гемоконцентрации, что означает еще более существенное сокращение внутрисосудистого пула ферроксидазы, чем об этом можно судить на основании концентрационного показателя.

Необычная для условий иммерсионного эксперимента динамика концентрации церулоплазмينا в группе LF2 может быть обусловлена образованием комплексов с лактоферрином и «титрованием» церулоплазмينا из сыворотки крови в присутствии экзогенного лактоферрина» (White et al. 2012). Возможность элиминирования комплексов Cer–LF из кровотока находит подтверждение в экспериментах с животными (Zakharova et al. 2000): с помощью электрофореза сыворотки крови в полиакриламидном геле показано, что уже через час после внутривенного введения крысам препарата лактоферрина в крови животных наблюдалось постепенное снижение количества церулоплазмينا, мигрирующего в электрическом поле в составе комплексов с лактоферрином, а через три часа после инъекции оксидазная активность, указывающая на присутствие молекул церулоплазмينا, сохранялась только в зоне миграции свободного церулоплазмينا.

Изменения концентрации Cer во время иммерсии (рис. 3) складываются в общую тенденцию — при суточной дозе LF 200 мг в группе LF1 наблюдалось более умеренное увеличение уровня Cer, чем у испытуемых, находившихся в условиях «чистой» иммерсии (группа плацебо), а удвоение дозы (группа LF2) приводит к снижению содержания церулоплазмينا. Поскольку связывание Cer с LF является высокоспецифичным (K_d $1,8 \times 10^{-6}$ М), а образующиеся комплексы — прочными и долгоживущими (Zakharova et al. 2000), можно ожидать, что при

Табл. 2. Концентрация церулоплазмينا в плазме крови испытуемых, мг/дл ($M \pm m$)

| Обследуемая группа | До иммерсии | Длительность пребывания в иммерсии 24 ч | Длительность пребывания в иммерсии 120 ч | После иммерсии, день 7-й |
|--------------------|-------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| Плацебо | 42,7 ± 4,3 | 44,3 ± 6,1 | 53,9 ± 8,1 | 44,1 ± 7,3 |
| LF1 | 32,4 ± 2,2 | 38,3 ± 3,6 | 36,8 ± 3,6 | 35,1 ± 3,8 |
| LF2 | 28,5 ± 0,8 | 29,1 ± 1,3 | 27,7 ± 1,4 | 28,5 ± 1,7 |

Table 2. Plasma ceruloplasmin concentration in study subjects, mg/dl. Data are presented as mean ± SEM

| Study group | Before immersion | 24 hours in dry immersion | 120 hours in dry immersion | 7 days post-immersion |
|-------------|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Placebo | 42.7 ± 4.3 | 44.3 ± 6.1 | 53.9 ± 8.1 | 44.1 ± 7.3 |
| LF1 | 32.4 ± 2.2 | 38.3 ± 3.6 | 36.8 ± 3.6 | 35.1 ± 3.8 |
| LF2 | 28.5 ± 0.8 | 29.1 ± 1.3 | 27.7 ± 1.4 | 28.5 ± 1.7 |

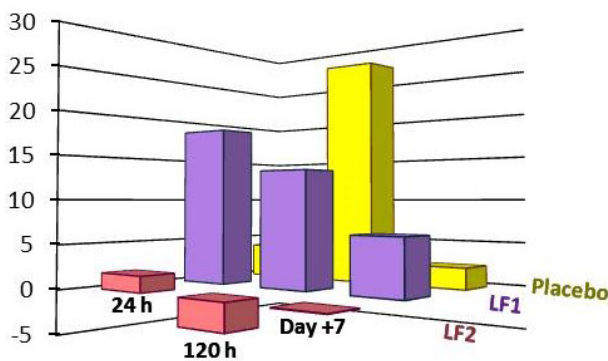


Рис. 3. Процентные изменения средней концентрации церулоплазмينا в группах плацебо, LF1 и LF2 относительно фонового уровня

Fig. 3. Percent changes from baseline in mean plasma ceruloplasmin concentrations for the Placebo, LF1, and LF2 groups in a dry immersion experiment

более значительном поступлении LF в кровоток (для взрослых рекомендован ежедневный прием лактоферрина в количестве 1,4–3,4 г (Jańczuk et al. 2023)) дополнительное число молекул Cer будет включено в состав комплексов с LF, а содержание свободного церулоплазмينا в циркуляции уменьшится.

Условия иммерсии являются стимулом для активации адаптационных изменений в организме, одним из которых является ответ острой фазы (ООФ) — врожденный защитный процесс, запускаемый воспалительной реакцией на стрессовые воздействия инфекционной и неинфекционной природы, результатом которого являются изменения паттерна синтезируемых гепатоцитами секреторных белков крови (Berczi 1998; Ceciliani et al. 2002; Haeryfar, Berczi 2001; Koj 1996). Церулоплазмин относится к позитивным белкам острой фазы, синтез которых при ООФ увеличивается. Участие Cer в острофазном ответе в качестве скавенджера активных форм кислорода позволяет уменьшить в крови количество свободно-радикальных продуктов активированных клеток врожденного иммунитета. Антиокислительный и противовоспалительный эффект, обусловленный феррооксидазной активностью церулоплазмينا, приобретает еще большее значение в связи с повышением концентрации железа в крови, наблюдаемым во время иммерсии (Hogreau et al. 2014). Поступление в кровь лактоферрина и образование комплексов с церулоплазмином увеличивает биологическую активность связанных молекул феррооксидазы по сравнению с Cer, находящемся в свободном состоянии, в то же время существующая вероятность элиминирования комплексов Cer–LF из кровотока, напротив, может привести к снижению феррооксидазной активности крови.

Лактоферрин взаимодействует с рецепторами многих типов клеток, таких, как эпителиальные клетки кишечника, иммунные клетки, фибробласты, нейроны, гепатоциты, эпителиальные клетки бронхов, клетки эндотелия, что позволяет ему мигрировать между клетками и тканями, проникать через гемато-энцефалический барьер (Fillebeen et al. 1999), а также связываться с протеогликановыми комплексами клеточных мембран и внеклеточного матрикса. Взаимодействие LF с различными сайтами связывания на иммунных клетках рассматривается как один из механизмов его иммуномодулирующего действия. Например, показано, что связывание лактоферрина с толл-подобными рецепторами иммунных клеток (He et al. 2016; Yankelevich et al. 2023) изменяет внутриклеточные сигнальные пути и набор белков, контролирующих и ограничивающих воспалительную реакцию (He et al. 2016), нормализует стресс-индуцированное изменение числа нейтрофильных гранулоцитов в крови (Aleshina et al. 2016). Энтеральное введение животным лактоферрина снижало воспалительную легочную инфильтрацию нейтрофилами при септическом остром повреждении легких (Han et al. 2019). Многочисленные факты, свидетельствующие о чувствительности нейтрофилов к действию LF, позволяют предположить, что в условиях иммерсионного воздействия данный белок может оказывать влияние на активность синтеза медиаторов острофазного ответа в иммунных клетках и, опосредованно, на гепатический синтез белков острой фазы.

Выводы

В условиях 5-суточной «сухой» иммерсии применение лактоферрина в виде пищевой добавки приводит к снижению содержания свободного церулоплазмينا в крови, наблюдаемый эффект проявляет признаки дозовой зависимости.

В начальный период адаптации к условиям иммерсии прием пищевых добавок с лактоферрином может быть одним из факторов, влияющих на интенсивность гепатического синтеза церулоплазмينا.

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

Программа исследований одобрена Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (протокол № 615 от 06.06.2022). Исследования проводили в соответствии с местным законодательством и требованиями организации. Получено письменное информированное согласие испытуемых на публикацию любых идентифицируемых изображений или данных, включенных в эту статью.

Ethics Approval

The research program was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 615 dated 06 June 2022). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. Subjects' written informed consent was obtained for the publication of any identifiable images or data included in this article.

Вклад авторов

а. Ларина Ольга Николаевна — разработка исследования и подготовка первоначальной версии статьи;
б. Беккер Анна Марковна — участие в подготовке исследования, сбор исследуемого ма-

териала, осуществление биохимического и статистического анализа, вклад в пересмотр рукописи;

в. Васильева Галина Юрьевна — участие в разработке проекта исследования, руководство экспериментом с «сухой» иммерсией;

г. Репенкова Людмила Георгиевна — участие в проведении экспериментальных процедур и анализе результатов исследования;

д. Садчикова Елена Рубеновна — разработка программы эксперимента, редактирование рукописи.

Все авторы внесли свой вклад в статью и одобрили представленную версию.

Author Contributions

a. Olga N. Larina — study design and manuscript drafting;

b. Anna M. Bekker — study preparation, datab. collection, biochemical and statistical analysis, and manuscript revision;

c. Galina Yu. Vasilieva — study design and leadership of the dry immersion experiment;

d. Ludmila G. Repenkova — experimental procedures and data analysis;

e. Elena R. Sadchikova — experimental program design and manuscript editing.

All the authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- Aleshina, G. M., Yankelevich, I. A., Zakharova, E. T., Kokryakov, V. N. (2016) Stress-protectivnoe dejstvie laktoferrina cheloveka [Stress-protective effect of human lactoferrin]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 102, no. 7, pp. 846–851. (In Russian)
- Aleshina, G. M. (2019) Laktoferrin — endogennyj reguljator zashchitnykh funktsij organizma [Lactoferrin — an endogenous regulator of the protective functions of the organism]. *Meditsinskij akademicheskij zhurnal — Medical Academic Journal*, vol. 19, no. 1, pp. 35–44. (In Russian)
- Baveye, S., Ellass, E., Mazurier, J. et al. (1999) Lactoferrin: A multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 37, no. 3, pp. 281–286. <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.049> (In English)
- Bekker, A. M., Tyurin-Kuzmin, A. Yu., Larina, O. N. (2016) Aktivnost' ekspressii plazmaticheskikh belkov ostroj fazy pri adaptatsii k usloviyam immersii svyazana s izmeneniyami produktsii superoksidnykh anion-radikalov v lejkotsitakh krovi [The expression of plasmatic acute phase proteins at the adaptation to immersion conditions is associated with the changes of superoxide production by blood leukocytes]. In: *XVI konferentsiya po kosmicheskoy biologii i meditsine s mezhdunarodnym uchastiem, shkola molodykh uchenykh [XVI Conference on space biology and medicine with international participation, young scientists school]*. Moscow: [s. n.], pp. 20–21. (In Russian)
- Berczi, I. (1998) The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 851, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08969.x> (In English)
- Ceciliani, F., Giordano, A., Spagnolo, V. (2002) The systemic reaction during inflammation: The acute-phase proteins. *Protein & Peptide Letters*, vol. 9, no. 3, pp. 211–223. <https://doi.org/10.2174/0929866023408779> (In English)
- Commission Implementing Decision of 22 November 2012 authorising the placing on the market of bovine lactoferrin as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council (Friesland Campina) (notified under document C(2012) 8404). (2012) *Official Journal of the European Union*. [Online]. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32012D0727> (accessed 10.03.2025). (In English)

- Conesa, C., Calvo, M., Sánchez, L. (2010) Recombinant human lactoferrin: A valuable protein for pharmaceutical products and functional foods. *Biotechnology Advances*, vol. 26, no. 6, pp. 831–838. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.07.002> (In English)
- Cutone, A., Musci, G., Bonaccorsi di Patti, M. C. (2023) Lactoferrin, the moonlighting protein of innate immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 21, article 15888. <https://doi.org/10.3390/ijms242115888> (In English)
- Elizarova, A. Yu., Sokolov, A. V., Vasilyev, V. B. (2023) Ceruloplasmin reduces the lactoferrin/oleic acid antitumor complex-mediated release of heme-containing proteins from blood cells. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 23, article 16711. <https://doi.org/10.3390/ijms242316711> (In English)
- Fava, M., De Dominicis, N., Forte, G. et al. (2024) Cellular and molecular effects of microgravity on the immune system: A focus on bioactive lipids. *Biomolecules*, vol. 14, no. 4, article 446. <https://doi.org/10.3390/biom14040446> (In English)
- Fillebeen, C., Descamps, L., Dehouck, M.-P. et al. (1999) Receptor-mediated transcytosis of lactoferrin through the blood-brain barrier. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, no. 11, pp. 7011–7017. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7011> (In English)
- Goldman, I. L., Georgieva, S. G., Gurskiy, Ya. G. et al. (2012) Production of human lactoferrin in animal milk. *Biochemistry and Cell Biology*, vol. 90, no. 3, pp. 513–519. <https://doi.org/10.1139/o11-088> (In English)
- Ha-Duong, N.-T., Eid, C., Hémadi, M., El Hage Chahine, J.-M. (2010) In vitro interaction between ceruloplasmin and human serum transferrin. *Biochemistry*, vol. 49, no. 48, pp. 10261–10263. <https://doi.org/10.1021/bi1014503> (In English)
- Haeryfar, S. M., Berczi, I. (2001) The thymus and the acute phase response. *Cellular and Molecular Biology*, vol. 47, no. 1, pp. 145–156. (In English)
- Han, N., Li, H., Li, G. et al. (2019) Effect of bovine lactoferrin as a novel therapeutic agent in a rat model of sepsis-induced acute lung injury. *AMB Express*, vol. 9, no. 1, article 177. <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0900-8> (In English)
- He, Y., Lawlor, N. T., Newburg, D. S. (2016) Human milk components modulate toll-Like receptor-mediated inflammation. *Advances in Nutrition*, vol. 7, no. 1, pp. 102–111. <https://doi.org/10.3945/an.115.010090> (In English)
- Horeau, M., Navasiolava, N., Van Ombergen, A. et al. (2014) Dry immersion rapidly disturbs iron metabolism in men and women: Results from the VIVALDI studies. *NPJ Microgravity*, vol. 10, no. 1, article 68. <https://doi.org/10.1038/s41526-024-00399-z> (In English)
- Iyer, S., Lönnnerdal, B. (1993) Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 47, no. 4, pp. 232–241. (In English)
- Jańczuk, A., Brodziak, A., Czernecki, T., Król, J. (2023) Lactoferrin — the health-promoting properties and contemporary application with genetic aspects. *Foods*, vol. 12, no. 1, article 70. <https://doi.org/10.3390/foods12010070> (In English)
- Koj, A. (1996) Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1317, no. 2, pp. 84–94. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(96\)00048-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(96)00048-8) (In English)
- Kruzal, M. L., Zimecki, M., Actor, J. K. (2017) Lactoferrin in a context of inflammation-induced pathology. *Frontiers in Immunology*, vol. 8, article 1438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01438> (In English)
- Larina, O. N., Bekker, A. M. (2012) Study of individual patterns of blood protein control during simulation of microgravity effects on humans. *Human Physiology*, vol. 38, no. 7, pp. 753–756. <https://doi.org/10.1134/S0362119712070110> (In English)
- Larina, O. N., Bekker, A. M., Tyurin-Kuzmin, A. Yu. (2023) Otvét ostroj fazy v eksperimentakh s modelirovaniem vozdeystviya nevesomosti [Acute phase response in experiments with simulated weightless environment]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 187–197. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197> (In Russian)
- Levay, P. F., Viljoen, M. (1995) Lactoferrin: A general review. *Haematologica*, vol. 80, no. 3, pp. 252–267. (In English)
- Martins, J. T., Santos, S. F., Bourbon, A. I. et al. (2016) Lactoferrin-based nanoparticles as a vehicle for iron in food applications — Development and release profile. *Food Research International*, vol. 90, pp. 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.10.027> (In English)
- Robin, A., Van Ombergen, A., Laurens, C. (2023) Comprehensive assessment of physiological responses in women during the ESA dry immersion VIVALDI microgravity simulation. *Nature Communications*, vol. 14, no. 1, article 6311. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41990-4> (In English)
- Sabatucci, A., Vachette, P., Vasilyev, V. B. et al. (2007) Structural characterization of the ceruloplasmin: Lactoferrin complex in solution. *Journal of Molecular Biology*, vol. 371, no. 4, pp. 1038–1046. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.05.089> (In English)
- Sokolov, A. V., Pulina, M. O., Zakharova, E. T. et al. (2006) Identification and isolation from breast milk of ceruloplasmin-lactoferrin complex. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 71, no. 2, pp. 160–166. <https://doi.org/10.1134/s0006297906020076> (In English)

- Sokolov, A. V., Voynova, I. V., Kostevich, V. A. et al. (2017) Comparison of interaction between ceruloplasmin and lactoferrin/transferrin: To bind or not to bind. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 82, no. 9, pp. 1073–1078. <https://doi.org/10.1134/S0006297917090115> (In English)
- Stephens, M. A. (1970) Use of the Kolmogorov-Smirnov, Cramér-von Mises and related statistics without extensive tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, vol. 32, no. 1, pp. 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1970.tb00821.x> (In English)
- Takeuchi, T., Kitagawa, H., Harada, E. (2004) Evidence of lactoferrin transportation into blood circulation from intestine via lymphatic pathway in adult rats. *Experimental Physiology*, vol. 89, no. 3, pp. 263–270. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2003.026633> (In English)
- Tanaka, K., Nishimura, N., Kawai, Y. (2017) Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *Journal of Physiological Sciences*, vol. 67, no. 2, pp. 271–281. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0514-8> (In English)
- Tomita, M., Wakabayashi, H., Shin, K. et al. (2009) Twenty-five years of research on bovine lactoferrin applications. *Biochimie*, vol. 91, no. 1, pp. 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.021> (In English)
- Vasilyev, V. B. (2010) Interactions of caeruloplasmin with other proteins participating in inflammation. *Biochemical Society Transactions*, vol. 38, no. 4, pp. 947–951. <https://doi.org/10.1042/BST0380947> (In English)
- White, K. N., Conesa, C., Sánchez, L. et al. (2012) The transfer of iron between ceruloplasmin and transferrins. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1820, no. 3, pp. 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.10.006> (In English)
- Yankelevich, I. A., Filatenkova, T. A., Aleshina, G. M. (2023) Human lactoferrin modulates gene expression of the cytokine IL4 and the receptor TLR4 in the rat spleen under stress and upon the lipopolysaccharide administration. *Microbiology Independent Research Journal*, vol. 10, no. 1, pp. 59–64. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2023-10-1-59-64> (In English)
- Zakharova, E. T., Shavlovski, M. M., Bass, M. G. et al. (2000) Interaction of lactoferrin with ceruloplasmin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 374, no. 2, pp. 222–228. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1559> (In English)



УДК 57.085.23

EDN JXFXUH

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-181-189>

Пролиферотропное влияние пептидов на органы иммунной системы крыс

Н. И. Чалисова^{1,2}, Е. А. Никитина^{✉1,3}, Г. А. Рыжак², П. Н. Иванова¹, Е. С. Егозова^{1,3}

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

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

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

Сведения об авторах

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

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

Галина Анатольевна Рыжак, SPIN-код: [5543-5974](#), Scopus AuthorID: [7801436718](#), ResearcherID: [A-5760-2017](#), ORCID: [0000-0003-2536-1438](#), e-mail: galina@gerontology.ru

Полина Николаевна Иванова, SPIN-код: [9552-5350](#), Scopus AuthorID: [57203746785](#), ORCID: [0000-0001-7112-0673](#), e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Екатерина Сергеевна Егозова, SPIN-код: [1916-9538](#), Scopus AuthorID: [58499745200](#), ORCID: [0000-0002-0055-3778](#), e-mail: ekaterina_egozova@mail.ru

Для цитирования: Чалисова, Н. И., Никитина, Е. А., Рыжак, Г. А., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С. (2025) Пролиферотропное влияние пептидов на органы иммунной системы крыс. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 181–189. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-181-189> EDN JXFXUH

Получена 26 апреля 2025; прошла рецензирование 29 апреля 2025; принята 30 апреля 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: © Н. И. Чалисова, Е. А. Никитина, Г. А. Рыжак, П. Н. Иванова, Е. С. Егозова (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Дисбаланс между пролиферацией и гибелью клеток органов иммунной системы может иметь решающее значение для развития различных заболеваний человека, в том числе онкологических и аутоиммунных. Кроме того, подобные нарушения могут встречаться и у животных, имеющих важное значение для сельского хозяйства и обеспечения продовольственной безопасности. Выявление биологически активных молекул, влияющих на клеточные процессы пролиферации и апоптоза, является актуальной проблемой современной физиологии, медицины и ветеринарии. Целью настоящего исследования было выявление действия полипептидных комплексов (ППК) и коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей органов иммунной системы крыс — селезенки и щитовидной железы. Селезенка и щитовидная железа играют важную роль в функционировании иммунной системы организма, стимулируя клетки иммунной системы, с помощью которых организм борется с инфекцией. При исследовании влияния ППК (тималина) и коротких пептидов Lys-Asp-Glu-Gly, Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp в эффективных концентрациях на иммунные ткани крыс установлено, что эти пептиды статистически достоверно стимулируют клеточную пролиферацию в эксплантатах селезенки и щитовидной железы. Полученные данные создают базу для целенаправленной разработки новых лекарственных препаратов для лечения патологии иммунной системы.

Ключевые слова: клеточная пролиферация, апоптоз, полипептидные комплексы, короткие пептиды, органотипическая культура тканей, селезенка, щитовидная железа

Proliferative effect of peptides on rat immune system organs

N. I. Chalisova^{1,2}, E. A. Nikitina^{✉1,3}, G. A. Ryzhak², P. N. Ivanova¹, E. S. Egozova^{1,3}

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

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

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

Authors

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

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

Galina A. Ryzhak, SPIN: 5543-5974, Scopus AuthorID: 7801436718, ResearcherID: A-5760-2017, ORCID: 0000-0003-2536-1438, e-mail: galina@gerontology.ru

Polina N. Ivanova, SPIN: 9552-5350, Scopus AuthorID: 57203746785, ORCID: 0000-0001-7112-0673, e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Ekaterina S. Egozova, SPIN: 1916-9538, Scopus AuthorID: 58499745200, ORCID: 0000-0002-0055-3778, e-mail: ekaterina_egozova@mail.ru

For citation: Chalisova, N. I., Nikitina, E. A., Ryzhak, G. A., Ivanova, P. N., Egozova, E. S. (2025) Proliferative effect of peptides on rat immune system organs. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 181–189. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-181-189> EDN JXFXUH

Received 26 April 2025; reviewed 29 April 2025; accepted 30 April 2025.

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

Copyright: © N. I. Chalisova, E. A. Nikitina, G. A. Ryzhak, P. N. Ivanova, E. S. Egozova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](#).

Abstract. An imbalance between cell proliferation and death in the immune system organs is crucial to the pathogenesis of various human diseases, including cancer and autoimmune disorders. Similar dysregulations also occur in agriculturally significant animals, impacting food security. Identifying biologically active molecules that modulate proliferation and apoptosis is, therefore, a pressing concern in physiology, medicine, and veterinary science. This study aims to identify the effects of polypeptide complexes (PPCs) and short peptides on cell proliferation in organotypic cultures of rat immune tissues — the spleen and thyroid gland. These organs are central to the functioning of the body's immune system, stimulating immune cells to combat infection. We investigated AUC (thymalin) and the short peptides Lys-Asp-Glu-Gly, Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, and Lys-Glu-Asp impact the immune tissue of rats at effective concentrations. The peptides are found to induce a statistically significant stimulation of cellular proliferation in explants of both the spleen and thyroid gland. These findings provide a foundation for the targeted development of novel therapeutics for immune system pathologies.

Keywords: cell proliferation, apoptosis, polypeptide complexes, short peptides, organotypic tissue culture, spleen, thyroid gland

Введение

Актуальной проблемой биологии и медицины является понимание процессов регуляции физиологических функций различных органов. Регуляторные механизмы возникли в процессе эволюции как результат различных стимулирующих и ингибирующих биохимических реакций, затем развилась гормональная и нервная регуляция многоклеточных систем. В регуляции жизнедеятельности организма огромную роль играет иммунная система. Селезенка — самый крупный орган иммунной системы у позвоночных. Главная ее функция — выработка лимфоцитов, основных клеток иммунной системы. Также в регуляции функционирования иммунной системы организма важную роль играет щитовидная железа.

Для контроля пролиферации клеток был создан ряд биорегуляторов, влияющих на процессы роста и развития различных тканей организмов. Так, в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии была разработана технология выделения из различных органов и тканей телят полипептидных комплексов (ППК), оказывающих стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей экспериментальных животных (Чалисова и др. 2001). В составе ППК содержатся короткие пептиды — тетра-, три- и дипептиды, являющиеся минорными компонентами исследованных ППК и обладающие такой же активностью (Хавинсон и др. 2013). Первым препаратом, из которого методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

(ВЭЖХ) были выделены индивидуальные пептиды с молекулярной массой менее 1 кДа, был тималин (Хавинсон 2020).

Для исследования биологически активных веществ одним из наиболее удобных и быстрых методов является органотипическое культивирование различных тканей. Целью настоящего исследования было выявление методом органотипического культивирования действия ППК (тималина) и коротких пептидов (тетрапептида Lys-Asp-Glu-Gly, трипептидов Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp) на клеточную пролиферацию тканей органов иммунной системы крыс.

Материалы и методы

Культивировали ткани селезенки и щитовидной железы крыс линии Вистар из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и световом режиме 12 : 12 ч.

Исследовали влияние ППК тималина и коротких пептидов (тетрапептида Lys-Asp-Glu-Gly, трипептидов Glu-Asp-Pro, Glu-Asp-Arg, Lys-Glu-Asp) на селезенку и щитовидную железу в культуре ткани крыс. В экспериментах использовано 250 эксплантатов щитовидной железы, 230 эксплантатов селезенки крыс. Для выделения и препарирования ткани использовали бинокулярный стереоскопический микроскоп МБС-10. Для взятия материала и его препаровки пользовались набором инструментов для глазной хирургии. Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты тканей крыс разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизинным покрытием дна. На дно одной чашки помещали 18–20 эксплантатов на расстоянии 3 мм друг от друга. Для прикрепления эксплантатов к подложке герметически закрытые чашки Петри с эксплантатами помещали в термостат при температуре 36,8 °C на 30 мин и заливали 3 мл питательной среды. Используемая культуральная среда (pH = 7,2) содержала 35% раствора Хенкса, 35% среды Игла, 25% фетальной сыворотки теленка, глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ЕД/мл), гентамицин (100 ЕД/мл). В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды, содержащей исследуемые пептиды в эффективных концентрациях 1 нг/мл. В чашки Петри с контрольными эксплантатами — 3 мл питательной среды. Культивирование эксплантатов тканей происходило в термостате при температуре 37 ± 0,1 °C, 5% CO₂ в течение трех суток (Иванова и др. 2022).

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

Результаты и обсуждение

В культуре ткани щитовидной железы крыс при действии ППК и всех исследуемых коротких пептидов наблюдалось статистически достоверное увеличение ИП на 25–31% по сравнению с контролем (табл. 1). При этом значимых различий между изменением ИП при действии разных пептидов не выявлено.

Табл. 1. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантатов щитовидной железы

| Пептиды | ИП |
|-----------------|----------|
| Тималин | +28 ± 6* |
| Lys-Asp-Glu-Gly | +31 ± 2* |
| Lys-Glu-Arg | +29 ± 3* |
| Lys-Glu-Asp | +25 ± 5* |
| Glu-Asp-Arg | +27 ± 8* |

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

Table 1. Effect of peptides on the area index (AI, %) of thyroid explants

| Peptides | AI |
|-----------------|----------|
| Thymalin | +28 ± 6* |
| Lys-Asp-Glu-Gly | +31 ± 2* |
| Lys-Glu-Arg | +29 ± 3* |
| Lys-Glu-Asp | +25 ± 5* |
| Glu-Asp-Arg | +27 ± 8* |

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

Аналогичным образом в культуре ткани селезенки крыс при действии ППК и всех исследуемых коротких пептидов ИП статистически значимо возрастал на 20–25% по сравнению с контролем (табл. 2). Различия между изменением ИП при действии разных пептидов не являлись достоверными.

Табл. 2. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантатов селезенки

| Пептиды | ИП |
|-----------------|----------|
| Тималин | +22 ± 9* |
| Lys-Asp-Glu-Gly | +25 ± 5* |
| Lys-Glu-Arg | +20 ± 2* |
| Lys-Glu-Asp | +23 ± 7* |
| Glu-Asp-Arg | +22 ± 6* |

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

Table 2. Effect of peptides on the area index (AI, %) of spleen explants

| Peptides | AI |
|-----------------|----------|
| Thymalin | +22 ± 9* |
| Lys-Asp-Glu-Gly | +25 ± 5* |
| Lys-Glu-Arg | +20 ± 2* |
| Lys-Glu-Asp | +23 ± 7* |
| Glu-Asp-Arg | +22 ± 6* |

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

Таким образом, исследованные пептиды стимулировали пролиферацию иммунной ткани щитовидной железы и селезенки. При этом реакция ткани щитовидной железы на 2–11% превышала реакцию ткани селезенки, что, однако, не было статистически достоверно.

Выбор пептидов в данной работе неслучаен. Тималин представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Препарат восстанавливает нарушенный иммунитет, регулирует количество и соотношение Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитоз, стимулирует реакции клеточного иммунитета и процессы регенерации и кроветворения, улучшает клеточный метаболизм (Хавинсон и др. 2014а). Введение препарата способствовало увеличению длительности жизни и снижению частоты возникновения опухолей у животных (Anisimov, Khavinson 2010), нормализации функций иммунной системы у людей пожилого возраста (Khavinson, Morigozov 2003), а также устраняло гиперкоагуляцию у боль-

ных с острым абсцессом легкого (Цыбиков и др. 2012).

Трипептид Lys-Glu-Asp (везуген) стимулирует рост эксплантатов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствует восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость (Хавинсон 2020). Везуген влияет на клеточную пролиферацию, увеличивая ее в подкорковых структурах головного мозга, предстательной железе и печени, но уменьшая в миокарде (Хавинсон и др. 2015). Ранее нами показано, что добавление его в культуральную среду приводило к достоверному увеличению ИП ткани сосудов (Чалисова и др. 2024). При действии на ткани почки Lys-Glu-Asp также стимулировал клеточную пролиферацию, как при моновоздействии, так и в комбинации с ослаблением магнитного поля (ОМП) (Иванова и др. 2021). Данный трипептид активирует синтез белков — маркеров функциональной активности эндотелия сосудов (Ki67, Cx43, VEGF) и снижает экспрессию маркера апоптоза p53 при репликативном старении эндотелиоцитов. Вызываемое Lys-Glu-Asp повышение экспрессии белка пролиферации Ki67 может быть обусловлено специфическим взаимодействием этого трипептида с сайтом САТС в малой бороздке ДНК (Хавинсон и др. 2014b).

Трипептид Glu-Asp-Pro (кристаген) стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов за счет восстановления синтеза тканеспецифических белков, нормализации метаболизма при возрастных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета (Хавинсон 2020). Кристаген влияет на клеточную пролиферацию, увеличивая ее в коре головного мозга и предстательной железе (Хавинсон и др. 2015). Пептид способствует продукции мононуклеарными фагоцитами цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток тимуса при старении. Кристаген также способствует деконденсации гетерохроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста, что коррелирует с восстановлением экспрессии генов. Это убедительно свидетельствует о выраженном иммуногеропротекторном действии данного трипептида (Хавинсон 2020).

Трипептид Glu-Asp-Arg (пинеалон) обладает нейропротекторным действием в культуре клеток коры головного мозга крыс, снижает уровень апоптоза нейронов и повышает синтез серотонина (Хавинсон 2020). Пинеалон влияет на клеточную пролиферацию, увеличивая ее в коре головного мозга, но уменьшая в миокарде (Хавинсон и др. 2015). Ранее нами показано, что

добавление его в культуральную среду приводило к достоверному увеличению ИП эксплантатов коры головного мозга (Чалисова и др. 2023). Воздействие ОМП на культуру тканей селезенки крыс также стимулировало клеточную пролиферацию (Ivanova et al. 2018). При этом действие Glu-Asp-Arg на селезенку в условиях ОМП вызывало угнетение клеточного роста (Иванова и др. 2021). Вероятным объяснением может служить синергический эффект двух стимулирующих факторов (ОМП + пептид), вызывающий в тканях процессы контактного торможения, т. е. угнетения клеточной пролиферации (Стефанов и др. 2015). Это необходимо учитывать при разработке схем терапевтического воздействия, включающих сочетанное действие факторов. Добавление пептида в культуру нейронов стриатума мышей линии YAC128 (модель болезни Хантингтона) и в культуру нейронов гиппокампа мышей линий C57BL/6 и PS1-M146VKI (модели болезни Альцгеймера) приводило к достоверному увеличению количества шипиков дендритов нейронов по сравнению с контролем, что позволяет говорить о способности пинеалона восстанавливать нейронную сеть мозга при нейродегенеративных заболеваниях (Khavinson et al. 2017). Введение пептида животным способствовало возрастанию содержания адренергических нейромедиаторов: в коре больших полушарий — ДОФА и дофамина, а в стволовых структурах мозга — адреналина (Хавинсон 2020). Применение пинеалона привело к сокращению длительности обучения и повышению устойчивости внимания при выполнении поиска информативного признака в зрительных стимулах у обезьян (*Macaca mulatta*) (Кузнецова и др. 2019). С помощью молекулярного моделирования были выявлены два сайта связывания для данного трипептида — d(CCTGCC)2 и d(CCAGC)2, с которыми он образует стабильные комплексы. В генах *TPH1* и *CALM1* выявлен один сайт связывания, а в гене *VIM1* — два сайта. Анализ промоторных участков генов, кодирующих белки, регулирующие функциональную и антиоксидантную активность клеток (PPARA, PPARG, HSPA1A, SOD2, GPX1), также указывает на наличие сайтов связывания для пинеалона. При исследовании связывания пептида с FITC-мечеными гистонами было обнаружено его взаимодействие с гистонами H1.1, H1.3, H1.6, H2b, H3, H4. Выявлен антигипоксический, антистрессорный и нейротекторный эффект пинеалона (Менджеричкий и др. 2015).

Таким образом, исследуемые пептиды влияют на баланс убыль/пополнение клеток в раз-

личных тканях. Количество клеток в тканях регулируется двумя процессами: пролиферацией клеток и «программированной» или физиологической гибелью клеток — апоптозом. В этой связи крайне интересен наблюдаемый нами стимулирующий эффект данных пептидов на пролиферацию клеток тканей иммунной системы. Щитовидная железа и селезенка участвуют в обмене веществ и являются депо для эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, контролируя также их формирование и циркуляцию в крови. Нормальный баланс между пролиферацией и апоптозом крайне важен для функционирования щитовидной железы. Дисбаланс между этими процессами может иметь решающее значение для образования зоба или развития и прогрессирования рака. Апоптоз играет важную роль в патогенезе аутоиммунных и пролиферативных заболеваний щитовидной железы человека, таких как хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) (Vargas-Uricoechea 2023). Этот механизм имеет большое значение не только для человека, но и для различных сельскохозяйственных животных, заболевания которых могут нанести существенный урон животноводству и пищевой промышленности. Нарушение баланса клеток тканей селезенки вовлечено в патогенез африканской чумы свиней — апоптоз неинфицированных лимфоцитов был вызван цитокинами или апоптотическими медиаторами, высвобождаемыми из макрофагов, инфицированных вирусом африканской чумы свиней (Oura et al. 1998). Птичий аденовирус II типа, вирус геморрагического энтерита (HEV) индеек, индуцировал апоптоз в клетках селезенки индеек (Rautenschlein et al. 2000). Гусиный нефритический астровирус (GNASV) вызывает истощение лимфоцитов, некроз ретикулярных клеток, апоптоз лимфоцитов и снижение уровней CD8, что способствует повреждению селезенки (Ding et al. 2021). Инфекция *Mycoplasma gallisepticum* вызывает выраженную воспалительную реакцию в дыхательных путях, а также генерацию окислительного стресса и апоптоз в селезенке кур (Ishfaq et al. 2019). Подобные негативные эффекты могут быть вызваны не только инфекционными агентами, но несоблюдением условий содержания. Тепловой стресс, обусловленный нарушением температуры кормления, может приводить к увеличению количества апоптотических клеток и патологическому повреждению селезенки и тимуса бройлеров (Mao et al. 2024).

В этой связи для медицины и ветеринарии крайне важен поиск лекарственных средств,

способных нормализовать баланс процессов клеточной пролиферации и апоптоза органов иммунной системы. В качестве таких агентов могут выступать пептидные биорегуляторные препараты. Так, влияние пептидных биорегуляторов эпиталона и вилона на динамику апоптотической гибели лимфоцитов селезенки крыс, вызванной облучением, свидетельствует о том, что эти агенты ингибируют физиологически запрограммированную гибель клеток. При этом антиапоптотический эффект вилона был более выражен, что подтверждает концепцию о тканеспецифическом действии пептидных биорегуляторов (Khavinson, Kvetnoi 2000). Настоящее исследование расширяет спектр пептидных препаратов — потенциальных антиапоптотических средств, тканеспецифичных для органов иммунной системы.

Заключение

В настоящее время исследование различных биорегуляторных пептидов привело к пониманию процессов развития клеток, воспроизведения генетической информации. На этой основе созданы новые препараты для профилактики и лечения ряда заболеваний, в том числе ассоциированных с возрастом (Журкович и др. 2020; Хавинсон 2020). Короткие пептиды представляют собой систему сигнальных молекул, регулирующих функции организма на молекулярно-генетическом, субклеточном, клеточном и тканевом уровнях (Caputi et al. 2019; Vanyushin, Khavinson 2016). Исследованные в культуре ткани ППК и короткие пептиды, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, регулируют экспрессию генов и синтез белков, стимулируют пролиферацию, дифференцировку и подавляют апоптоз клеток, что приводит к восстановлению функций органов при патологии и старении.

В данной работе выявлена способность ППК и коротких пептидов увеличивать физиологический ресурс тканей органов иммунной системы от 20 до 31%. Таким образом, появляется возможность при использовании этих пептидов поддерживать функционирование органов иммунной системы при различных патологических процессах. Применение пептидных биорегуляторов также является одним из научно обоснованных методов повышения продолжительности и качества жизни (Хавинсон и др. 2003; Khavinson et al. 2015). Использование этих пептидов, изученных в органотипической культуре тканей, создает базу для синтеза новых лекарственных препаратов, приводящих к восстановлению функций органов иммунной системы при патологии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

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

Ethics Approval

The study was carried out in accordance with international principles of biomedical research using animals. The experimental protocol was approved by the Commission on Humane Treatment of Animals of the Pavlov Institute of Physiology RAS (No. 12/12 dated 12 December 2022).

Вклад авторов

- а. Чалисова Наталья Иосифовна — планирование эксперимента, написание статьи;
- б. Никитина Екатерина Александровна — планирование эксперимента, обсуждение результатов, написание статьи;
- в. Рыжак Галина Анатольевна — дизайн эксперимента, обработка данных, обсуждение результатов;
- г. Иванова Полина Николаевна — постановка эксперимента, математическая обработка данных;
- д. Егорова Екатерина Сергеевна — постановка эксперимента, статистическая обработка данных.

Author Contributions

- a. Natalia I. Chalisova — experiment conceptualization, manuscript drafting;
- b. Ekaterina A. Nikitina — experiment conceptualization, critical revision, manuscript drafting;
- c. Galina A. Ryzhak — experiment design, data processing, critical revision;
- d. Polina N. Ivanova — experiment execution, mathematical data processing;
- e. Ekaterina S. Egozova — experiment execution, statistical data processing.

Литература

- Журкович, И. К., Ковров, Н. Г., Рыжак, Г. А. и др. (2020) Идентификация коротких пептидов в составе полипептидных комплексов, выделенных из органов животных. *Успехи современной биологии*, т. 140, № 2, с. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X>
- Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Сурма, С. В. и др. (2021) Влияние ослабленного магнитного поля Земли на органотипическую культуру тканей различного генеза. *Молекулярная медицина*, т. 19, № 4, с. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-08>
- Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Чалисова, Н. И. и др. (2022) Воздействие магнитных полей различной интенсивности и синтетических олигопептидов на клеточную регенерацию тканей. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264>
- Кузнецова, Т. Г., Голубева, И. Ю., Трофимова, С. В. и др. (2019) Влияние трипептида Пинеалона на реабилитацию когнитивных функций в процессе старения на примере макак-резусов (*Macaca mulatta*). *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*, № 1, с. 62–73. <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2019.1.062-073>
- Менджеричский, А. М., Карантыш, Г. В., Рыжак, Г. А., Прокофьев, В. Н. (2015) Влияние Кортексина и Пинеалона на поведение и нейрхимические процессы у 18-месячных крыс при гипоксии и гипотермии. *Успехи геронтологии*, т. 28, № 3, с. 532–539.
- Стефанов, В. Е., Щеголев, Б. Ф., Крячко, О. В. и др. (2015) Модельное исследование биологических эффектов слабых статических магнитных полей на организменном и субклеточном уровне. *Доклады Академии наук*, т. 461, № 4, с. 485–488. <https://doi.org/10.7868/S0869565215100291>
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Хавинсон, В. Х., Кузник, Б. И., Рыжак, Г. А. (2014а) *Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма*. СПб.: Изд-во Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена, 271 с.
- Хавинсон, В. Х., Соловьев, А. Ю., Тарновская, С. И., Линькова, Н. С. (2013) Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов. *Успехи современной биологии*, т. 133, № 3, с. 310–316.
- Хавинсон, В. Х., Тарновская, С. И., Линькова, Н. С. и др. (2014b) Эпигенетические аспекты пептидной регуляции пролиферации эндотелия сосудов при его старении. *Успехи геронтологии*, т. 27, № 1, с. 108–114.
- Хавинсон, В. Х., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав. *Фундаментальные исследования*, № 2–3, с. 497–503.
- Хавинсон, В. Х., Шатаева, А. К., Чернова, А. А. (2003) Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 136, № 9, с. 328–330.
- Цыбиков, М. Н., Лиханов, И. Д., Борщевский, В. С. и др. (2012) Применение Тималина в комплексном лечении больных острым абсцессом легкого. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*, № 11, с. 19–23.
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С., Никитина, Е. А. (2023) Стимулирующее влияние коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234>
- Чалисова, Н. И., Рыжак, Г. А., Никитина, Е. А. (2024) Стимулирующее влияние сочетаний дипептидов и трипептидов на развитие культуры тканей различного генеза. *Интегративная физиология*, т. 5, № 4, с. 365–374. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374>
- Чалисова, Н. И., Хавинсон, В. Х., Ноздрачев, А. Д. (2001) Модулирующий и протекторный эффект пептидов тимуса в культуре лимфоидной ткани. *Доклады Академии наук*, т. 379, № 3, с. 411–413.
- Anisimov, V. N., Khavinson, V. Kh. (2010) Peptide bioregulation of aging: Results and prospects. *Biogerontology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8>
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. et al. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, article 2058738419828613. <https://doi.org/10.1177/2058738419828613>
- Ding, R., Huang, H., Wang, H. et al. (2021) Goose nephritic astrovirus infection of goslings induces lymphocyte apoptosis, reticular fiber destruction, and CD8 T-Cell depletion in spleen tissue. *Viruses*, vol. 13, no. 6, article 1108. <https://doi.org/10.3390/v13061108>
- Ishfaq, M., Chen, C., Bao, J. et al. (2019) Baicalin ameliorates oxidative stress and apoptosis by restoring mitochondrial dynamics in the spleen of chickens via the opposite modulation of NF-κB and Nrf2/HO-1 signaling pathway during *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Poultry Science*, vol. 98, no. 12, pp. 6296–6310. <https://doi.org/10.3382/ps/pez406>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) Vliyanie slabogo staticheskogo magnitnogo polya na razvitie organotipicheskoy kul'tury tkanej kryss [The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075>

- Khavinson, V. Kh., Kvetnoi, I. M. (2000) Peptidnye bioregulatory ingibiruyut apoptoz [Peptide bioregulators inhibit apoptosis]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 12, pp. 1175–1176. PMID: [11276315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276315/)
- Khavinson, V. Kh., Linkova, N. S., Kukanova, E. et al. (2017) Neuroprotective effect of EDR peptide in mouse model of Huntington's disease. *Journal of Neurology and Neuroscience*, vol. 8, no. 1, article 166. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000166>
- Khavinson, V. Kh., Morozov, V. G. (2003) Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*, vol. 24, no. 3-4, pp. 233–240. PMID: [14523363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523363/)
- Khavinson, V. Kh., Tendler, S. M., Kasyanenko, N. A. et al. (2015) Tetrapeptide KEDW interacts with DNA and regulates gene expression. *American Journal of Biomedical Sciences*, vol. 7, no. 3, pp. 156–169. <https://doi.org/10.5099/aj150300156>
- Mao, Y., Kong, X., Liang, Z. et al. (2024) *Viola yedoensis* Makino alleviates heat stress-induced inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis in the spleen and thymus of broilers. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 319-3, article 117350. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117350>
- Oura, C. A. L., Powell, P. P., Parkhouse, R. M. E. (1998) African swine fever: A disease characterized by apoptosis. *Journal of General Virology*, vol. 79-6, pp. 1427–1438. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-6-1427>
- Rautenschlein, S., Suresh, M., Sharma, J. M. (2000) Pathogenic avian adenovirus type II induces apoptosis in turkey spleen cells. *Archives of Virology*, vol. 145, no. 8, pp. 1671–1683. <https://doi.org/10.1007/s007050070083>
- Vanyushin, B. F., Khavinson, V. Kh. (2016) Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: W. Doerfler, P. Böhm (eds.). *Epigenetics — a different way of looking at genetics*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90.
- Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*, vol. 12, no. 6, article 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>

References

- Anisimov, V. N., Khavinson, V. Kh. (2010) Peptide bioregulation of aging: Results and prospects. *Biogerontology*, vol. 11, no. 2, pp. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8> (In English)
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. et al. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, article 2058738419828613. <https://doi.org/10.1177/2058738419828613> (In English)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2023) Stimuliruyushchee vliyanie korotkikh peptidov na kletochnyuyu proliferatsiyu v organotipicheskoy kul'ture tkanej [Short peptides stimulating effect on cellular proliferation in tissue organotypic culture]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234> (In Russian)
- Chalisova, N. I., Khavinson, V. Kh., Nozdrachev, A. D. (2001) Moduliruyushchij i protekturnyj effekt peptidov timusa v kul'ture limfoidnoj tkani [Modulating and protective effect of thymic peptides in lymphoid tissue culture]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 379, no. 1-6, pp. 316–318. (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A. (2024) The impact of dipeptide and tripeptide combinations on the development of tissue cultures from different origins. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 365–374. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-4-365-374> (In Russian)
- Ding, R., Huang, H., Wang, H. et al. (2021) Goose nephritic astrovirus infection of goslings induces lymphocyte apoptosis, reticular fiber destruction, and CD8 T-Cell depletion in spleen tissue. *Viruses*, vol. 13, no. 6, article 1108. <https://doi.org/10.3390/v13061108> (In English)
- Ishfaq, M., Chen, C., Bao, J. et al. (2019) Baicalin ameliorates oxidative stress and apoptosis by restoring mitochondrial dynamics in the spleen of chickens via the opposite modulation of NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway during *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Poultry Science*, vol. 98, no. 12, pp. 6296–6310. <https://doi.org/10.3382/ps/pez406> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) Vliyanie slabogo staticheskogo magnitnogo polya na razvitie organotipicheskoy kul'tury tkanej krysa [The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075> (In English)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Chalisova, N. I. et al. (2022) Vozdejstvie magnitnykh polej razlichnoj intensivnosti i sinteticheskikh oligopeptidov na kletochnyuyu regeneratsiyu tkanej [Cellular tissue regeneration: Effects of magnetic fields of different intensity and synthetic oligopeptides]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264> (In Russian)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Surma, S. V. et al. (2021) Vliyanie oslablennogo magnitnogo polya zemli na organotipicheskuyu kul'turu tkanej razlichnogo geneza [Impact of weakened geomagnetic field on the organotypic cell culture of various genesis]. *Molekulyarnaya meditsina — Molecular Medicine*, vol. 19, no. 4, pp. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-08> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine (Russian Journal)*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)

- Khavinson, V. H., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot kolichestva aminokislot, vkhodyashchikh v ikh sostav [The dependence of tissue-specific peptides activity on the number of amino acids in the peptides]. *Fundamental'nye issledovaniya — Fundamental Research*, no. 2–3, pp. 497–503. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Kvetnoi, I. M. (2000) Peptidnye bioregulyatory ingibiruyut apoptoz [Peptide bioregulators inhibit apoptosis]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 12, pp. 1175–1176. PMID: [11276315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11276315/) (In English)
- Khavinson, V. Kh., Linkova, N. S., Kukanova, E. et al. (2017) Neuroprotective effect of EDR peptide in mouse model of Huntington's disease. *Journal of Neurology and Neuroscience*, vol. 8, no. 1, article 166. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000166> (In English)
- Khavinson, V. Kh., Kuznik, B. I., Ryzhak, G. A. (2014a) *Peptidnye geroprotektory — epigeneticheskie regulatory fiziologicheskikh funktsij organizma* [Peptide geroprotectors — epigenetic regulators of physiological functions of the body]. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University of Russia Publ., 271 p. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Morozov, V. G. (2003) Peptides of pineal gland and thymus prolong human life. *Neuroendocrinology Letters*, vol. 24, no. 3–4, pp. 233–240. PMID: [14523363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523363/) (In English)
- Khavinson, V. Kh., Shataeva, L. K., Chernova, A. A. (2003) Vliyanie regulatorynykh peptidov na transkriptsiyu genov [Effects of regulatory peptides on gene transcription]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 136, no. 3, pp. 288–290. <https://doi.org/10.1023/B:EBM.0000008986.02891.de> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Soloviev, A. Yu., Tarnovskaya, S. I., Lin'kova, N. S. (2013) Mekhanizm biologicheskoy aktivnosti korotkikh peptidov: proniknovenie v kletku i epigeneticheskaya regulatsiya ekspressii genov [The mechanism of short peptides biological activity: Cell-penetration and epigenetic regulation of gene expression]. *Uspekhi sovremennoj biologii — Advances in Current Biology*, vol. 133, no. 3, pp. 310–316. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Tarnovskaya, S. I., Linkova, N. S. et al. (2014b) Epigeneticheskie aspekty peptidnoj regulatsii proliferatsii endoteliya sosudov pri ego starenii [Epigenetic aspects of peptidergic regulation of vascular endothelial cell proliferation during aging]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 27, no. 1, pp. 108–114. (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Tendler, S. M., Kasyanenko, N. A. et al. (2015) Tetrapeptide KEDW interacts with DNA and regulates gene expression. *American Journal of Biomedical Sciences*, vol. 7, no. 3, pp. 156–169. <https://doi.org/10.5099/aj150300156> (In English)
- Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. Yu., Trofimova, S. V. et al. (2019) Vliyanie tripeptida Pinealona na reabilitatsiyu kognitivnykh funktsij v protsesse starenia na primere makak-rezuskov (*Macaca mulatta*) [The influence of the Pinealon tripeptide on the rehabilitation of cognitive functions in the aging process using the example of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya — Moscow University Anthropology Bulletin. Anthropology*, no. 1, pp. 62–73. <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2019.1.062-073> (In Russian)
- Mao, Y., Kong, X., Liang, Z. et al. (2024) *Viola yedoensis* Makino alleviates heat stress-induced inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis in the spleen and thymus of broilers. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 319–3, article 117350. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117350> (In English)
- Mendzheritsky, A. M., Karantysh, G. V., Ryzhak, G. A., Prokofiev, V. N. (2015) Vliyanie Korteksina i Pinealona na povedenie i nejrokhimicheskie protsessy u 18-mesyachnykh krysov pri dejstvii gipoksii i gipotermii [Pinealon and Cortexin influence on behavior and neurochemical processes in 18-month aged rats within hypoxia and hypothermia]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 28, no. 3, pp. 532–539. (In Russian)
- Oura, C. A. L., Powell, P. P., Parkhouse, R. M. E. (1998) African swine fever: A disease characterized by apoptosis. *Journal of General Virology*, vol. 79–6, pp. 1427–1438. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-6-1427> (In English)
- Rautenschlein, S., Suresh, M., Sharma, J. M. (2000) Pathogenic avian adenovirus type II induces apoptosis in turkey spleen cells. *Archives of Virology*, vol. 145, no. 8, pp. 1671–1683. <https://doi.org/10.1007/s007050070083> (In English)
- Stefanov, V. E., Shchegolev, B. F., Kriyachko, O. V. et al. (2015) Model'noe issledovanie biologicheskikh effektov slabyykh staticheskikh magnitnykh poley na organizmenno i subkлетochnom urovne [Model study of biological effects of weak static magnetic fields at the organismic and subcellular levels]. *Doklady Akademii nauk — Doklady Biological Sciences*, vol. 461, no. 1, pp. 116–119. <https://doi.org/10.1134/S0012496615020118> (In Russian)
- Tsibikov, M. N., Likhanov, I. D., Borshchevsky, V. S. et al. (2012) Primenenie Timalina v kompleksnom lechenii bol'nykh ostrym abstsessom legkogo [The use of Timalin in the treatment of the acute lung abscess]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova — Pirogov Russian Journal of Surgery*, no. 11, pp. 19–23. (In Russian)
- Vanyushin, B. F., Khavinson, V. Kh. (2016) Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: W. Doerfler, P. Böhm (eds.). *Epigenetics — a different way of looking at genetics*. Cham: Springer Publ., pp. 69–90. (In English)
- Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*, vol. 12, no. 6, article 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918> (In English)
- Zhurkovich, I. K., Kovrov, N. G., Ryzhak, G. A. et al. (2020) Identifikatsiya korotkikh peptidov v sostave polipeptidnykh kompleksov, vydelennykh iz organov zhivotnykh [Identification of short peptides as part of polypeptide complexes isolated from animal organs]. *Uspekhi sovremennoj biologii — Advances in Current Biology*, vol. 140, no. 2, pp. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X> (In Russian)



УДК 612.311

EDN NGFQHQ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-190-197>

Влияние консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц у детей с различными типами окклюзии

И. В. Нархова ^{✉1}, Е. В. Дорохов ¹, М. Э. Коваленко ¹, Ю. А. Ипполитов ¹

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

Сведения об авторах

Ирина Владимировна Нархова, SPIN-код: [7244-4620](#), Scopus AuthorID: [57678664400](#), ResearcherID: [AAB-2812-2021](#), ORCID: [0000-0002-9779-7882](#), e-mail: irenecherry@yandex.ru

Евгений Владимирович Дорохов, SPIN-код: [7464-1264](#), Scopus AuthorID: [55913949400](#), ORCID: [0000-0002-2096-411X](#), e-mail: dorofov@mail.ru

Михаил Эдуардович Коваленко, SPIN-код: [1108-6785](#), ORCID: [0000-0001-8841-5574](#), e-mail: kovalenko_m@rambler.ru

Юрий Алексеевич Ипполитов, SPIN-код: [9204-6552](#), Scopus AuthorID: [6508160054](#), ORCID: [0000-0001-9922-137X](#), e-mail: dsvigma@mail.ru

Для цитирования: Нархова, И. В., Дорохов, Е. В., Коваленко, М. Э., Ипполитов, Ю. А. (2025) Влияние консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц у детей с различными типами окклюзии. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 190–197. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-190-197> EDN NGFQHQ

Получена 29 апреля 2025; прошла рецензирование 11 августа 2025; принята 27 августа 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © И. В. Нархова, Е. В. Дорохов, М. Э. Коваленко, Ю. А. Ипполитов (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии](#) CC BY 4.0.

Аннотация. Жевательная функция играет ключевую роль в обеспечении нормального функционирования зубочелюстной системы. Дистальная окклюзия может вызывать нарушения в работе жевательной мускулатуры и приводить к ее функциональной перегрузке. Влияние консистенции пищи на биоэлектрическую активность (БЭА) жевательных мышц при различных типах окклюзии остается недостаточно изученным. Цель работы — оценка влияния консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц у детей с физиологической и дистальной окклюзией. Обследовано 52 ребенка в возрасте 7–12 лет. В контрольную группу вошли 25 детей с физиологической окклюзией, в исследуемую — 27 с дистальной окклюзией. Биоэлектрическую активность правой и левой собственно жевательных мышц (*m. masseter dexter* и *sinister*) регистрировали при жевании мягкого (хлеб) и твердого (фундук) продукта с использованием электромиографа «Синапсис». Дополнительно рассчитывали коэффициент асимметрии мышечной активности правой и левой собственно жевательных мышц. У детей с дистальной окклюзией при жевании твердой пищи наблюдались значительно более высокие значения БЭА по сравнению с контрольной группой: правая мышца — 360,2 (335,3–374,7) мкВ против 287,1 (269,5–300,5) мкВ; левая — 349,3 (320,6–358,9) мкВ против 275,1 (265,0–281,6) мкВ ($p < 0,001$). При жевании мягкой пищи различия также имели статистическую значимость, но были менее выражены. Коэффициент асимметрии у детей с дистальной окклюзией был ниже, что указывает на относительную симметрию и возможное включение центральных компенсаторных механизмов. Консистенция пищи оказывает значительное влияние на БЭА жевательных мышц. У детей с дистальной окклюзией фиксируется повышенная биоэлектрическая активность, особенно при жевании твердой пищи, что указывает на функциональную перегрузку и необходимость своевременного ортодонтического вмешательства.

Ключевые слова: жевательная функция, биоэлектрическая активность, дистальная окклюзия, физиологическая окклюзия, консистенция пищи, коэффициент асимметрии

Effect of food consistency on bioelectric activity of chewing muscles in children with different types of occlusion

I. V. Narhova ^{✉1}, E. V. Dorohov ¹, M. E. Kovalenko ¹, Yu. A. Ippolitov ¹

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

Authors

Irina V. Narhova, SPIN: 7244-4620, Scopus AuthorID: 57678664400, ResearcherID: AAB-2812-2021, ORCID: 0000-0002-9779-7882, e-mail: irenecherry@yandex.ru

Evgenij V. Dorohov, SPIN: 7464-1264, Scopus AuthorID: 55913949400, ORCID: 0000-0002-2096-411X, e-mail: dorofov@mail.ru

Mihail E. Kovalenko, SPIN: 1108-6785, ORCID: 0000-0001-8841-5574, e-mail: kovalenko_m@rambler.ru

Yurij A. Ippolitov, SPIN: 9204-6552, Scopus AuthorID: 6508160054, ORCID: 0000-0001-9922-137X, e-mail: dsvigma@mail.ru

For citation: Narhova, I. V., Dorohov, E. V., Kovalenko, M. E., Ippolitov, Yu. A. (2025) Effect of food consistency on bioelectric activity of chewing muscles in children with different types of occlusion. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 190–197. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-190-197> EDN NGFQHQ

Received 29 April 2025; reviewed 11 August 2025; accepted 27 August 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © I. V. Narhova, E. V. Dorohov, M. E. Kovalenko, Yu. A. Ippolitov (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Masticatory function plays a crucial role in the proper functioning of the dentoalveolar system. Distal occlusion is associated with masticatory muscles dysfunction and can lead to functional overload. The effect of food consistency on the bioelectrical activity (BEA) of masticatory muscles across different occlusal types remains insufficiently studied. This study aims to assess the impact of food consistency on the BEA of masticatory muscles in children with physiological and distal occlusion. The study involved 52 children aged 7–12 years, comprising a control group of 25 with physiological occlusion and a study group of 27 with distal occlusion. The BEA of the right and left masseter muscles (*m. masseter dexter* and *m. masseter sinister*) was recorded during the mastication of a soft (bread) and a hard (hazelnut) food item using a Synapsis electromyograph. In addition, an asymmetry index was calculated to assess the difference in activity between the right and left masseter muscles. Children with distal occlusion demonstrated significantly higher BEA values when chewing hard food compared to the control group: right masseter — 360.2 (335.3–374.7) μ V vs. 287.1 (269.5–300.5) μ V; left masseter — 349.3 (320.6–358.9) μ V vs. 275.1 (265.0–281.6) μ V ($p < 0.001$). Statistically significant differences were also found during soft food mastication, though less pronounced. The asymmetry index was lower in children with distal occlusion, indicating relatively symmetrical muscle function and suggesting the engagement of central compensatory mechanisms. Food consistency has a significant effect on the BEA of masticatory muscles. The increased muscle activity observed in children with distal occlusion, particularly with hard foods, indicates functional overload and underscores the importance of early orthodontic intervention.

Keywords: masticatory function, bioelectrical activity, distal occlusion, physiological occlusion, food consistency, asymmetry index

Введение

Жевательная функция является одной из ключевых составляющих нормального функционирования зубочелюстной системы. Нарушения окклюзии, такие как дистальная окклюзия, в значительной степени влияют на работу жевательных мышц, что может приводить к их гиперактивности, функциональной перегрузке и дальнейшему развитию патологий височно-нижнечелюстного сустава (Митин и др. 2015). На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных влиянию окклюзионных нарушений на состояние зубо-

челюстной системы, однако вопросы, касающиеся влияния консистенции потребляемой пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц, остаются недостаточно изученными (Криштопа и др. 2023; Севбитов и др. 2023; Alshammari et al. 2022).

Особую актуальность данная проблема приобретает в связи с ростом распространенности дистальной окклюзии среди детей, а также необходимостью раннего выявления функциональных нарушений до развития клинически выраженной патологии. Понимание особенностей работы жевательной мускулатуры в зависимости от консистенции пищи и симметричности

ее активации позволяет углубить представления о компенсаторных возможностях зубочелюстной системы.

По данным исследований, твердая пища требует большей активности жевательной мускулатуры, чем мягкая, что приводит к увеличению нагрузки на мышцы и суставы (Linás et al. 2019). У детей с дистальной окклюзией эти процессы могут быть особенно выраженными из-за компенсаторных механизмов, направленных на поддержание функции жевания в условиях ограниченного окклюзионного контакта (Тлустенко 2024). Ряд авторов подчеркивает важность изучения таких компенсаторных механизмов для ранней диагностики и профилактики функциональных нарушений жевательного аппарата (Lan et al. 2022).

Кроме того, изучение влияния консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц позволит расширить представления о физиологических и функциональных особенностях зубочелюстной системы при окклюзионных нарушениях (Кабытова и др. 2024).

Результаты настоящего исследования могут быть использованы для разработки персонализированных рекомендаций по предпочтительной консистенции пищи при различных видах окклюзионной патологии, а также для обоснования необходимости ортодонтического вмешательства на ранних этапах формирования двигательных энграмм жевания.

Цель исследования — оценка влияния консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательных мышц у детей с физиологической и дистальной окклюзией.

Материалы и методы

Для исследования было отобрано 52 ребенка в возрасте от 7 до 12 лет в период второй половины сменного прикуса, посещавших детскую клиническую стоматологическую поликлинику № 2 в г. Воронеже и соответствовавших критериям включения в исследование. Испытуемые были разделены на две группы:

Группа 1 (контрольная): 25 детей с физиологической окклюзией зубных рядов.

Группа 2 (исследуемая): 27 детей с дистальной окклюзией, ранее не проходивших ортодонтического лечения.

Критерии включения в исследование: отсутствие системных заболеваний, нормальный индекс массы тела (по Кетле), отсутствие сопутствующих заболеваний челюстно-лицевой области. Родители всех пациентов предоставили информированное согласие на участие детей

в исследовании. При проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей.

В качестве исследуемого параметра была выбрана биоэлектрическая активность (БЭА) собственно жевательных мышц, измеренная с использованием электромиографа «Синапсис» (Россия). Активность регистрировали с правой и левой жевательных мышц (m. masseter D и S).

Процедура включала два этапа:

- 1) жевание мягкого продукта (хлеб);
- 2) жевание твердого продукта (ядро фундука).

Во время каждого этапа регистрировали среднюю амплитуду БЭА собственно жевательных мышц (в микровольтах). Каждый продукт предлагался в стандартной порции (15 г хлеба и одно ядро фундука). Интервал между этапами составлял не менее 10 минут для восстановления функционального состояния мышц.

Дополнительно проводили анализ симметричности работы жевательных мышц с использованием коэффициента асимметрии (КА) мышечной активности правой и левой собственно жевательных мышц.

Формула расчета коэффициента асимметрии выглядит следующим образом:

$$КА = [(БЭА \text{ правой} - БЭА \text{ левой}) / (БЭА \text{ правой} + БЭА \text{ левой})] \times 100,$$

где БЭА правой и БЭА левой — среднеквадратические значения биоэлектрической активности соответствующих жевательных мышц, выраженные в микровольтах.

Формула расчета КА приведена по аналогии с методикой, описанной в работе Наеджи с соавторами в 1989 году и подтвержденной в более поздних исследованиях (Hotta et al. 2015)

Низкие значения КА свидетельствуют о симметричной работе жевательной мускулатуры, тогда как высокие значения указывают на выраженную асимметрию и дисбаланс. Если уровень активации мышц полностью симметричен, коэффициент асимметрии равен 0%, тогда как полная асимметрия соответствует 100%. Расчет КА позволяет более точно оценить координацию мышечной активности и выявить возможные компенсаторные адаптации, особенно при нарушениях окклюзии.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.5.6. Проверку нормальности распределения данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения между группами использовали t-критерий Стьюдента (для нормально распределенных данных) и U-критерий Манна — Уитни

(для данных, распределенных отлично от нормального). Уровень статистической значимости был установлен на значении $p < 0,05$ (Косолапова и др. 2022).

Результаты

Был проведен анализ влияния консистенции пищи на биоэлектрическую активность жевательной мускулатуры у детей с физиологической и дистальной окклюзией.

Сравнение средней амплитуды БЭА жевательных мышц показало, что при жевании твердого продукта (фундук) у детей с дистальной окклюзией наблюдались значительно более высокие значения, чем у детей с физиологической окклюзией.

Правая жевательная мышца (m. masseter D) (рис. 1):

- группа 1 (физиологическая окклюзия): 287,1 (269,5–300,5) мкВ;
- группа 2 (дистальная окклюзия): 360,2 (335,3–374,7) мкВ, ($p < 0,001$).

Левая жевательная мышца (m. masseter S) (рис. 2):

- группа 1 (физиологическая окклюзия): 275,1 (265,0–281,6) мкВ;

- группа 2 (дистальная окклюзия): 349,3 (320,6–358,9) мкВ, ($p < 0,001$).

При жевании мягкого продукта (хлеб) различия между группами также наблюдались, но они были менее выраженными:

Правая жевательная мышца (m. masseter D) (рис. 3):

- группа 1 (физиологическая окклюзия): 195,8 (189,9–208,9) мкВ;
- группа 2 (дистальная окклюзия): 229,3 (214,7–246,7) мкВ, ($p < 0,003$).

Левая жевательная мышца (m. masseter S) (рис. 4):

- группа 1 (физиологическая окклюзия): 186,0 (173,0–194,6) мкВ;
- группа 2 (дистальная окклюзия): 227,2 (206,3–232,1) мкВ, ($p < 0,003$).

Рассчитанные коэффициенты асимметрии (КА) представлены ниже.

Жевание твердой пищи (фундук):

- группа 1 (физиологическая окклюзия): КА = 2,13%;
- группа 2 (дистальная окклюзия): КА = 1,54%.

Жевание мягкой пищи (хлеб):

- группа 1 (физиологическая окклюзия): КА = 2,57%;
- группа 2 (дистальная окклюзия): КА = 0,46%.

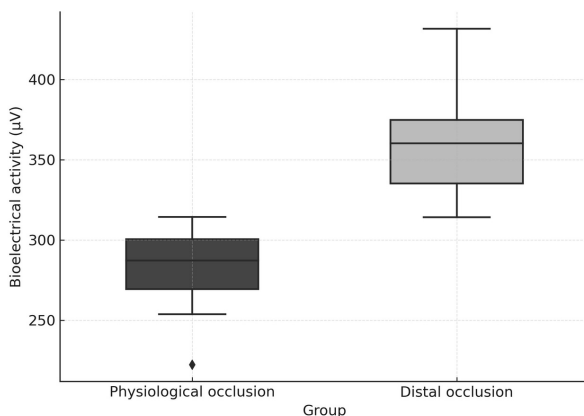


Рис. 1. Правая жевательная мышца (m. masseter D), жевание твердого продукта (фундук).

Верхняя и нижняя границы прямоугольников — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля соответственно), горизонтальная линия внутри — медиана (50-й процентиль), концы отрезков — 10-й и 90-й процентиля, ромб — выброс

Fig. 1. Musculus masseter dexter, solid food mastication (hazelnuts).

The upper and lower boundaries of boxes plot are the first and third quartiles (25th and 75th percentiles, respectively), the internal line is the median (50th percentile); whiskers indicate the 10th and 90th percentiles; the rhombus is outlier

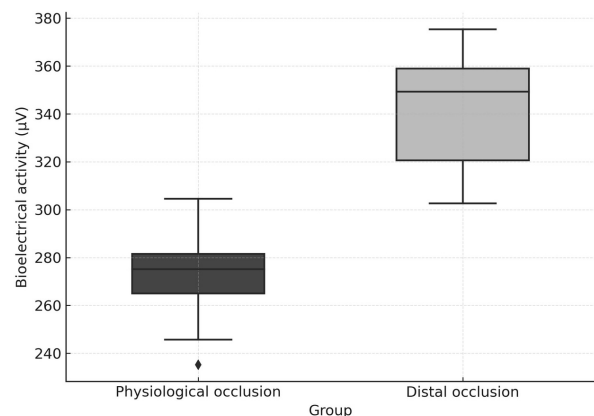


Рис. 2. Левая жевательная мышца (m. masseter S), жевание твердого продукта (фундук)

Верхняя и нижняя границы прямоугольников — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля соответственно), горизонтальная линия внутри — медиана (50-й процентиль), концы отрезков — 10-й и 90-й процентиля, ромб — выброс

Fig. 2. Musculus masseter sinister, solid food mastication (hazelnuts).

The upper and lower boundaries of boxes plot are the first and third quartiles (25th and 75th percentiles, respectively), the internal line is the median (50th percentile); whiskers indicate the 10th and 90th percentiles; the rhombus is outlier

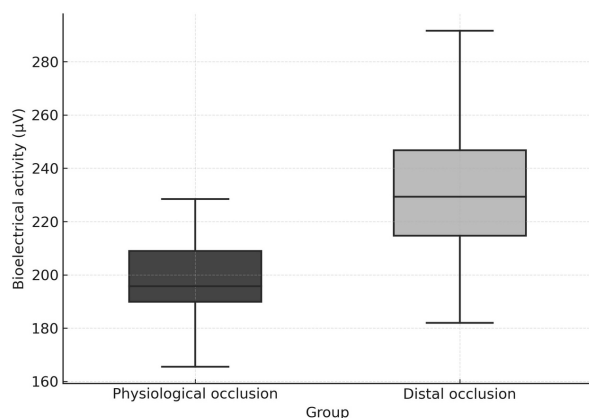


Рис. 3. Правая жевательная мышца (m. masseter D), жевание мягкого продукта (хлеб).

Верхняя и нижняя границы прямоугольников — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля соответственно), горизонтальная линия внутри — медиана (50-й процентиль), концы отрезков — 10-й и 90-й процентиля

Fig. 3. Musculus masseter dexter, soft food mastication (bread).

The upper and lower boundaries of boxes plot are the first and third quartiles (25th and 75th percentiles, respectively), the internal line is the median (50th percentile); whiskers indicate the 10th and 90th percentiles

В обеих группах коэффициенты асимметрии оставались на низком уровне (до 3%), что указывает на относительную симметрию жевательной функции. Однако у детей с физиологической окклюзией КА оказался выше, особенно при пережевывании мягкой пищи, что может указывать на более активное участие доминирующей стороны жевания.

Обсуждение результатов

Результаты исследования показывают, что жевательные мышцы детей с дистальной окклюзией испытывают повышенную нагрузку при жевании твердого продукта, что может быть связано с изменением окклюзионных контактов и нарушением жевательной функции. Также различия в активации правой и левой мышц могут быть связаны с индивидуальной функцией жевания у детей.

Было выявлено, что при жевании твердого продукта (ядра фундука) средняя амплитуда БЭА у детей с дистальной окклюзией была значительно выше, чем у детей с физиологической окклюзией. В частности: для правой жевательной мышцы разница составила 73,1 мкВ ($p < 0,001$),

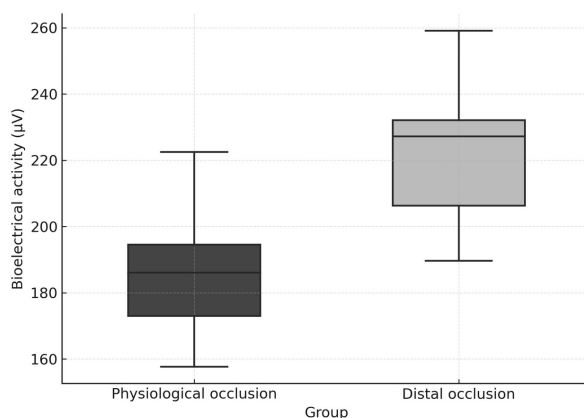


Рис. 4. Левая жевательная мышца (m. masseter S), жевание мягкого продукта (хлеб).

Верхняя и нижняя границы прямоугольников — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля соответственно), горизонтальная линия внутри — медиана (50-й процентиль), концы отрезков — 10-й и 90-й процентиля

Fig. 4. Musculus masseter sinister, soft food mastication (bread).

The upper and lower boundaries of boxes plot are the first and third quartiles (25th and 75th percentiles, respectively), the internal line is the median (50th percentile); whiskers indicate the 10th and 90th percentiles

для левой — 74,2 мкВ ($p < 0,001$). Такое увеличение БЭА можно объяснить тем, что у детей с дистальной окклюзией жевательная функция характеризуется изменением окклюзионных контактов и нарушением работы жевательного аппарата.

Дистальная окклюзия (2 класс 1 подкласс по Энглю) сопровождается увеличением горизонтального перекрытия зубов (*overjet*) и снижением площади контакта между зубными рядами. Это приводит к необходимости увеличивать усилия для эффективного пережевывания пищи, а также усложнить энграммы жевательных движений. Соответственно, мышцы активнее вовлекаются в процесс. Твердая пища, такая как фундук, требует более значительных мышечных усилий для дробления и измельчения, что дополнительно усиливает нагрузку на жевательные мышцы.

Выявлены меньшие различия при жевании мягкой пищи. При жевании мягкого продукта (хлеб) различия между группами также присутствовали, но были менее выраженными. Для правой жевательной мышцы разница составила 33,5 мкВ ($p < 0,003$), а для левой — 41,2 мкВ ($p < 0,003$). Данный результат может быть связан с тем, что мягкий продукт не требует значитель-

ных усилий со стороны жевательных мышц для механической обработки. В этом случае мышцы обеих групп функционируют на уровне, близком к базовой нагрузке, что уменьшает выраженность различий между группами.

Тем не менее даже при жевании хлеба у детей с дистальной окклюзией наблюдаются повышенные значения БЭА, что может указывать на функциональную перегрузку жевательных мышц даже при относительно легкой работе.

В ходе исследования было выявлено, что БЭА правой и левой жевательных мышц имеет небольшие, но значимые различия. У детей обеих групп правосторонние мышцы показывают чуть более высокую активность, чем левосторонние. Это может быть связано с доминирующей стороной жевания, которая чаще встречается у большинства людей. Доминирование одной стороны в жевательном процессе может быть вызвано не только индивидуальными предпочтениями, но и особенностями окклюзионных контактов, что требует дальнейшего изучения.

Дополнительный анализ коэффициента асимметрии (КА) показал, что у детей с дистальной окклюзией БЭА отличается большей симметричностью между сторонами, особенно при жевании мягкой пищи. Это может быть связано с активизацией компенсаторных центральных механизмов, направленных на поддержание эффективной жевательной функции. Более низкие значения КА в исследуемой группе (1,56 и 0,91%) по сравнению с контрольной (2,14 и 2,61%) свидетельствуют о потенциальном усилении межсторонней координации как ответе на функциональную перегрузку.

Таким образом, данные КА в совокупности с амплитудными параметрами подтверждают наличие адаптационных механизмов на уровне центральной регуляции жевательных энграмм.

Полученные результаты также могут быть связаны с функциональной перегрузкой жевательных мышц у детей с дистальной окклюзией. Результаты показывают, что у детей с дистальной окклюзией наблюдается значительно более высокая нагрузка на жевательные мышцы, особенно при жевании твердых продуктов. Это может быть связано с неравномерностью нагрузки на мышцы из-за нарушений окклюзионных контактов; с компенсаторными механизмами, направленными на поддержание функциональной эффективности жевания. Со временем такая повышенная нагрузка может привести к ряду негативных последствий: усталости мышц, их гипертонусу или дистонусу и развитию дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС);

нарушению жевательной эффективности и возможности комфортного пережевывания пищи; усложнению энграмм жевания.

Выводы

1. У детей с дистальной окклюзией при жевании твердой пищи (фундук) наблюдаются значительно более высокие значения биоэлектрической активности жевательных мышц по сравнению с детьми с физиологической окклюзией. Это указывает на повышенную функциональную нагрузку, связанную с изменением окклюзионных контактов.

2. При жевании мягкой пищи (хлеб) различия между группами менее выражены, что свидетельствует о снижении нагрузки на мышцы. Полученные данные подчеркивают необходимость учета окклюзионного статуса при оценке жевательной функции и разработке рекомендаций по питанию и лечению.

3. Полученные результаты показывают, что биоэлектрическая активность жевательных мышц существенно зависит от консистенции пищи и состояния окклюзии.

4. Анализ коэффициента асимметрии показал относительно симметричную работу жевательных мышц в обеих группах, при этом у детей с дистальной окклюзией отмечается тенденция к большей межсторонней согласованности. Это может отражать компенсаторную перестройку центральной регуляции двигательных паттернов жевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Авторы сообщают, что при проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей.

Ethics Approval

The authors affirm that the study adhered to ethical guidelines for research involving human participants.

Вклад авторов

а. Нархова Ирина Владимировна — сбор данных, обработка данных;
б. Дорохов Евгений Владимирович — идея работы и планирование эксперимента;
в. Коваленко Михаил Эдуардович — написание и редактирование статьи;
г. Ипполитов Юрий Алексеевич — написание и редактирование статьи.

Author Contributions

a. Irina V. Narhova — data collection and data processing;
b. Evgenij V. Dorohov — concept development and experimental design;
c. Mihail E. Kovalenko — manuscript writing and editing;
d. Yuriy A. Ippolitov — manuscript writing and editing.

Литература

- Кабытова, М. В., Ткалина, К. Ю., Македонова, Ю. А. и др. (2024) Оценка функционального состояния жевательной мускулатуры у пациентов со сменным прикусом, употребляющих жевательную резинку. *Эндодонтия Today*, т. 22, № 1, с. 74–79. <https://doi.org/10.36377/ET-0005>
- Косолапова, И. В., Дорохов, Е. В., Коваленко, М. Э., Ипполитов, Ю. А. (2022) Характеристика биоэлектрических параметров собственно жевательных и надподъязычных мышц у детей с физиологической и дистальной окклюзией. *Прикладные информационные аспекты медицины*, т. 25, № 3, с. 4–13.
- Криштопа, С. Н., Полещук, О. Ю., Лукаш, А. С., Халилова, З. С. (2023) Электромиография как способ функционального исследования в стоматологии. В кн.: *Сборник научных трудов по результатам VI международной научно-практической конференции «Новое поколение: достижения и результаты молодых ученых в реализации научных исследований»*. Самара: LJournal, с. 24–26. <https://doi.org/10.18411/npdrmuvrni-09-2023-05>
- Митин, Н. Е., Васильева, Т. А., Гришин, М. И. (2015) Современные методы оценки жевательной эффективности на этапах ортопедического лечения. *Вестник новых медицинских технологий*, т. 9, № 4, статья 8-2. <https://doi.org/10.12737/16164>
- Севбитов, А. В., Тимошина, М. Д., Мелихова, В. Ю. и др. (2023) Особенности изменения и влияния тонуса жевательных мышц на зубочелюстную систему артистов балета различных возрастных групп. *Медицинский алфавит*, № 12, с. 68–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-12-68-71>
- Тлустенко, В. С. (2024) Цифровая диагностика парафункциональных нарушений жевательных мышц при повышенном стирании зубов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки*, т. 26, № 94, с. 114–118. <https://doi.org/10.37313/2413-9645-2024-26-94-114-118>
- Alshammari, A., Almotairy, N., Kumar, A., Grigoriadis, A. (2022) Effect of malocclusion on jaw motor function and chewing in children: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, vol. 26, no. 3, pp. 2335–2351. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04356-y>
- Hotta, G. H., de Oliveira, A. I. S., de Oliveira, A. S., Pedroni, C. R. (2015) Electromyography and asymmetry index of masticatory muscles in undergraduate students with temporomandibular disorders. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, vol. 14, no. 2, pp. 176–181. <https://doi.org/10.1590/1677-3225v14n2a15>
- Lan, K.-W., Jiang, L.-L., Yan, Y. (2022) Comparative study of surface electromyography of masticatory muscles in patients with different types of bruxism. *World Journal of Clinical Cases*, vol. 10, no. 20, pp. 6876–6889. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i20.6876>
- Linaz, N., Peyron, M.-A., Hennequin, M. et al. (2019) Masticatory behavior for different solid foods in preschool children according to their oral state. *Journal of Texture Studies*, vol. 50, no. 3, pp. 224–236. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12387>

References

- Alshammari, A., Almotairy, N., Kumar, A., Grigoriadis, A. (2022) Effect of malocclusion on jaw motor function and chewing in children: A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, vol. 26, no. 3, pp. 2335–2351. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04356-y> (In English)
- Hotta, G. H., de Oliveira, A. I. S., de Oliveira, A. S., Pedroni, C. R. (2015) Electromyography and asymmetry index of masticatory muscles in undergraduate students with temporomandibular disorders. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, vol. 14, no. 2, pp. 176–181. <https://doi.org/10.1590/1677-3225v14n2a15> (In English)
- Kabytova, M. V., Tkalina, K. Yu., Makedonova, Yu. A. et al. (2024) Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya zhevatel'noj muskulatury u patsientov so smennym prikusom, upotrebyayushchikh zhevatel'nyu rezinku [Assessment of the functional state of the chewing muscles in patients with a changeable bite who use chewing gum]. *Endodontiya Today — Endodontics Today*, vol. 22, no. 1, pp. 74–79. <https://doi.org/10.36377/ET-0005> (In Russian)

- Kosolapova, I. V., Dorokhov, E. V., Kovalenko, M. E., Ippolitov, Yu. A. (2022) Kharakteristika bioelektricheskikh parametrov sobstvenno zhevatel'nykh i nadpod'yazychnykh myshts u detej s fiziologicheskoy i distal'noj okklyuziej [Characteristics of bioelectric parameters of chewing and supralingual muscles proper in children with physiological and distal occlusion]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny — Applied and IT Research in Medicine*, vol. 25, no. 3, pp. 4–13. (In Russian)
- Krishtopa, S. N., Poleschchuk, O. Yu., Lukash, A. S., Khalilova, Z. S. (2023) Elektromiografiya kak sposob funktsional'nogo issledovaniya v stomatologii [Electromyography as a method of functional examination in dentistry]. In: *Sbornik nauchnykh trudov po rezul'tatam VI mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii "Novoe pokolenie: dostizheniya i rezul'taty molodykh uchenykh v realizatsii nauchnykh issledovaniy"* [Collection of scientific papers based on the results of the VI international scientific and practical conference "New generation: Achievements and results of young scientists in implementation of scientific research"]. Samara: LJJournal Publ., pp. 24–26. <https://doi.org/10.18411/npdrmuvrni-09-2023-05> (In Russian)
- Lan, K.-W., Jiang, L.-L., Yan, Y. (2022) Comparative study of surface electromyography of masticatory muscles in patients with different types of bruxism. *World Journal of Clinical Cases*, vol. 10, no. 20, pp. 6876–6889. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i20.6876> (In English)
- Linaz, N., Peyron, M.-A., Hennequin, M. et al. (2019) Masticatory behavior for different solid foods in preschool children according to their oral state. *Journal of Texture Studies*, vol. 50, no. 3, pp. 224–236. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12387> (In English)
- Mitin, N. E., Vasilieva, T. A., Grishin, M. I. (2015) Sovremennyye metody otsenki zhevatel'noj effektivnosti na etapakh ortopedicheskogo lecheniya (obzor literatury) [Modern assessment methods of the effectiveness of chewing phases in orthopedic treatment (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij — Journal of New Medical Technologies*, vol. 9, no. 4, article 8-2. <https://doi.org/10.12737/16164> (In Russian)
- Sevbitov, A. V., Timoshina, M. D., Melikhova, V. Yu. et al. (2023) Osobennosti izmeneniya i vliyaniya tonusa zhevatel'nykh myshts na zubocheyustnuyu sistemu artistov baleta razlichnykh vozrastnykh grupp [Features of changes and effects of masticatory muscle tone on the maxillary system of ballet dancers of various age groups]. *Meditsinskij alfavit — Medical Alphabet*, no. 12, pp. 68–71. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-12-68-71> (In Russian)
- Tlustenko, V. S. (2024) Tsifrovaya diagnostika parafunktsional'nykh narushenij zhevatel'nykh myshts pri povyshennom stiranii zubov [Digital diagnostics of parafunctional disorders of the masticatory muscles with increased tooth abrasion]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossijskoj akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki — Izvestiya of the Samara Russian Academy of Sciences Scientific Center. Social, Humanitarian and Medicobiological Sciences*, vol. 26, no. 94, pp. 114–118. <https://doi.org/10.37313/2413-9645-2024-26-94-114-118> (In Russian)



УДК 616.831.4 + 612.8 + 612.67

EDN QDSEQA

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-198-211>

Спайковая активность нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса при старении

А. А. Спиричев¹, П. М. Маслюков^{✉1}, Е. В. Сальников¹, К. Ю. Моисеев¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Россия, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5

Сведения об авторах

Андрей Андреевич Спиричев, Scopus AuthorID: [57216282207](#), e-mail: andrey.spirichev@yandex.ru

Петр Михайлович Маслюков, SPIN-код: [7676-0849](#), Scopus AuthorID: [6602102222](#), ORCID: [0000-0002-6230-5024](#), e-mail: mpm@ysmu.ru

Евгений Валентинович Сальников, SPIN-код: [3755-9279](#), Scopus AuthorID: [14013431800](#), e-mail: salnikov_evgeny@mail.ru

Константин Юрьевич Моисеев, SPIN-код: [8506-3356](#), Scopus AuthorID: [55934994400](#), ORCID: [0000-0002-4561-4001](#), e-mail: mky_yma@mail.ru

Для цитирования: Спиричев, А. А., Маслюков, П. М., Сальников, Е. В., Моисеев, К. Ю. (2025) Спайковая активность нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса при старении. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 198–211. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-198-211> EDN QDSEQA

Получена 28 июля 2025; прошла рецензирование 1 сентября 2025; принята 4 сентября 2025.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00302*.

Права: © А. А. Спиричев, П. М. Маслюков, Е. В. Сальников, К. Ю. Моисеев (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](#).

Аннотация. Медиобазальный гипоталамус, включая вентромедиальное ядро (ВМЯ), играет важную роль в регуляции старения. При старении во ВМЯ медианная частота импульсов уменьшается у взрослых (0,71 спайка/с) и старых (0,84 спайка/с) по сравнению с молодыми животными (1,32 спайка/с). Распределение частот спайков в каждой возрастной группе было унимодальным. У молодых животных преобладающее число нейронов имело импульсацию 0,5–1,5 спайка/с, у взрослых — до 1 спайка/с, у старых — до 0,5 спайка/с. Нейроны ВМЯ сортировались в соответствии с формой их межспайковых интервальных гистограмм и нормализованной функции риска, статистическим анализом их межспайковых интервалов. Всего было выделено шесть групп нейронов: 1) нейроны со случайным характером разрядов, 2) нейроны с широким распределением межспайковых интервалов, 3) ритмично разряжающиеся нейроны, 4) нейроны, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме, 5) нейроны с короткими залпами разрядов и 6) нейроны с короткими залпами разрядов и с широким распределением межспайковых интервалов. У молодых крыс наибольшее число нейронов имело случайное распределение разрядов. У старых крыс доля этой группы снижалась в два раза, и при этом возрастал процент нейронов, характеризующихся длинным хвостом на интервальной гистограмме. Средние значения коэффициента вариации, перекоса и эксцесса были достоверно выше у старых крыс по сравнению с молодыми животными, что позволяет предположить появление скрытых паттернов более высокого порядка в разрядах нейронов старых крыс.

Ключевые слова: гипоталамус, вентромедиальное ядро, нейрофизиология, спайковая активность, старение

* <https://rscf.ru/project/25-25-00302/>

Age-related changes in the spiking activity of neurons in the hypothalamic ventromedial nucleus

A. A. Spirichev¹, P. M. Masliukov^{✉1}, E. V. Salnikov¹, K. Yu. Moiseev¹

¹ Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl 150000, Russia

Authors

Andrey A. Spirichev, Scopus AuthorID: 57216282207, e-mail: andrey.spirichev@yandex.ru

Petr M. Masliukov, SPIN: 7676-0849, Scopus AuthorID: 6602102222, ORCID: 0000-0002-6230-5024, e-mail: mpm@ysmu.ru

Eugeny V. Salnikov, SPIN: 3755-9279, Scopus AuthorID: 14013431800, e-mail: salnikov_evgeny@mail.ru

Konstantin Yu. Moiseev, SPIN: 8506-3356, Scopus AuthorID: 55934994400, ORCID: 0000-0002-4561-4001, e-mail: mky_yma@mail.ru

For citation: Spirichev, A. A., Masliukov, P. M., Salnikov, E. V., Moiseev, K. Yu. (2025) Age-related changes in the spiking activity of neurons in the hypothalamic ventromedial nucleus. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 198–211. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-198-211> EDN QDSEQA

Received 28 July 2025; reviewed 1 September 2025; accepted 4 September 2025.

Funding: The work was supported by Russian Science Foundation, grant No. 25-25-00302*.

Copyright: © A. A. Spirichev, P. M. Masliukov, E. V. Salnikov, K. Yu. Moiseev (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. The mediobasal hypothalamus, including the ventromedial nucleus (VMN), is integral to the regulation of aging. This study demonstrates a significant decline in the median spike rate within the VMN across age groups, decreasing from 1.32 spikes/s in young rats to 0.71 spikes/s in adults and 0.84 spikes/s in aged animals. The distribution of firing rates was unimodal in all cohorts, with the predominant rate being 0.5–1.5 spikes/s in young animals, up to 1 spike/s in adults, and up to 0.5 spikes/s in aged rats. Neuronal classification based on interspike interval histograms, normalized risk functions, and statistical analysis revealed six distinct discharge patterns: 1) random discharge, 2) wide interspike interval distribution, 3) rhythmic discharge, 4) long-tail interval histogram, 5) short burst discharges, and 6) short bursts with a wide interval distribution. While young rats exhibited a predominance of neurons with random discharge, the proportion of this group decreased by half in aged animals, accompanied by a concurrent increase in neurons displaying a long-tail interval histogram. Furthermore, aged rats showed significantly elevated coefficients of variation, skewness, and kurtosis, indicating the emergence of complex, higher-order patterns in neuronal firing with advancing age.

Keywords: hypothalamus, ventromedial nucleus, neurophysiology, spike activity, aging

Введение

Гипоталамус — филогенетически старый отдел промежуточного мозга, который играет важную роль в поддержании постоянства внутренней среды и обеспечении интеграции функций автономной нервной, эндокринной, соматической систем. Функционально гипоталамус включает в себя несколько групп ядер. Срединные ядра гипоталамуса, включая аркуатное, дорсомедиальное и вентромедиальное (ВМЯ), участвуют в контроле метаболизма, половых функций, температуры и роста организма.

К функциям ВМЯ относят регуляцию сексуального и пищевого поведения, хотя оно также регулирует кровяное давление и пути проведения болевой информации (Hirschberg et al. 2020; Kammel, Correa 2020). Повреждения во ВМЯ изменяют пищевое поведение и связаны с гиперфагией и развитием ожирения (Mobbs

et al. 2013). Вентромедиальное ядро функционирует как центр насыщения и, как было показано, также реагирует на гипогликемию путем ингибирования производства инсулина и стимулирования высвобождения глюкагона и катехоламинов. Внутренние часы ВМЯ играют роль в контроле периферических циркадных ритмов (Orozco-Solis et al. 2016).

Последние литературные данные свидетельствуют, что срединные ядра гипоталамуса, в том числе ВМЯ, участвуют не только в регуляции потребления пищи и расхода энергии, но и играют роль в контроле старения (Cai, Khor 2021; Masliukov, Nozdrachev 2021). С возрастом наблюдаются многочисленные отклонения в работе нейронов гипоталамуса, сопровождающиеся дисбалансом возбуждения и торможения, нарушениями внутриклеточной сигнализации и развитием микровоспаления (Kim, Choe 2019; Masliukov 2023).

В ряде исследований нейроны ВМЯ были классифицированы в соответствии с распределением их межспайковых интервалов и функции риска (отображает отношение частоты спайков к размеру остаточного хвоста распределения межспайковых интервалов и показывает, как меняется возбудимость клетки со временем, прошедшим с момента последнего спайка), дающими представление о возбудимости, скорости проведения, склонности к регулярности или случайности для каждой клетки (Sabatier, Leng 2008). В зависимости от особенностей паттерна возбуждения описано несколько субпопуляций нейронов, включая ритмично разряжающиеся нейроны, нейроны со случайным характером импульсов, а также несколько групп нейронов на основе особенностей интервальной гистограммы спайков. Частота разрядов нейронов варьировала от 0,24 до 19,7 Гц и составила в среднем $3,3 \pm 0,18$ Гц, при этом большинство разрядов происходило на частоте от 1 до 2 Гц, и лишь немногие — на частоте выше 6 Гц (Sabatier, Leng 2008). Тем не менее литературные данные относительно функциональных особенностей нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса при старении в литературе отсутствуют.

Целью исследования явился комплексный анализ электрической активности нейронов с выделением отдельных функциональных популяций нейронов ВМЯ гипоталамуса при старении.

Методы исследования

Животные и наркоз

Исследование проведено на 2–3-месячных (молодые, $n = 37$, масса тела 160–180 г), 12-месячных (взрослые, $n = 41$, масса тела 320–340 г) и 24-месячных (старые, $n = 35$, масса тела 450–500 г) самцах крыс Вистар. От одной крысы проводилась регистрация 1–3 нейронов. Животные находились в стандартных условиях содержания. Эксперименты выполняли под уретановым наркозом в дозировке 1,3 г/кг *i. p.* По окончании эксперимента производилась эвтаназия животных передозировкой уретана (3 мг/кг массы).

Введение электродов и регистрация электрической активности

Анестезированных крыс фиксировали в стереотаксисе (RWD, Китай) и производили трепанацию черепа в области проекции ВМЯ. Нейронную активность регистрировали внеклеточно с помощью вольфрамового микроэлектрода (диаметр кончика 2–3 мкм, импеданс 1 МОм, Microprobes, США), который вводили

вертикально в правое ВМЯ. Координаты введения в соответствии с атласом мозга крысы (Paxinos, Watson 2013) составляли: rostro-каудально 3,0–3,3 мм от брегмы, медиально-латерально 0,3–0,5 мм; дорсально-вентрально: 9,2–9,4 мм (молодые), 9,4–9,6 мм (взрослые и старые) (Moiseev et al. 2021b). Вертикальное погружение электрода проводили при помощи одноосного гидравлического микроманипулятора МО-10 (Narishige, Япония). Электрическую активность усиливали и фильтровали с помощью усилителя переменного тока DAM 80 (World Precision Instruments, США) с полосой пропускания 300–10000 Гц. Оцифровку сигнала осуществляли программно-аппаратным комплексом Micro1401 с использованием компьютерной программы Spike2 (все Cambridge Electronic Design, Великобритания).

Для идентификации места введения электрода использовали гистологический метод. Место регистрации отмечали пропусканием постоянного тока (0,05 мА в течение 15 мин). После этого крыс перфузировали в 4-процентном забуференном формалине и выделяли головной мозг, который дофиксировали в течение суток в этом же растворе. С помощью криотома делали серийные коронарные срезы медиобазальной области гипоталамуса толщиной 50 мкм, которые помещали на предметные стекла, а затем окрашивали тионином. Области повреждения определяли при помощи стереомикроскопа. Данные были исключены, если зарегистрированные нейроны не были расположены во ВМЯ.

Регистрацию нейронной активности осуществляли через 1 час после введения микроэлектрода. В анализ были включены только нейроны со стабильным паттерном разряда на протяжении всего периода регистрации.

Обработка данных и расчеты

Сортировку спайков с дальнейшим кластерным анализом проводили с использованием программного обеспечения Spike2 (Cambridge Electronic Design, Великобритания). По записям активности строили интервальные гистограммы (ширина бина — 10 мс, длительность — 1 с).

В программе NeuroExplorer (Nex Technologies, США) определяли медиальную частоту импульсации, средний межспайковый интервал, стандартное отклонение (SD) интервалов, коэффициент вариации ($CV = \text{стандартное отклонение} / \text{средний интервал}$), перекося (skew), эксцесс (kurtosis) и функцию риска (hazard).

Одним из показателей вариабельности паттерна спайков является среднее квадратичное

отклонение (SD) длительности межспайкового интервала. Коэффициент вариации (CV) измеряет дисперсию распределения интервалов. Для полностью случайного процесса CV равен 1; более низкие CV указывают на большую регулярность, а более высокие CV отражают паттернинг более высокого порядка (дисперсия интервалов больше, чем ожидается от случайного процесса) (Bibikov 2017; Ponce-Alvarez et al. 2010). Поскольку все нейроны рефрактерны после спайка, CV для клетки, которая разряжается случайно, будет меньше 1 на величину, отражающую относительный рефрактерный период.

Перекокс измеряет асимметрию распределения, показывая, сосредоточены ли данные больше по одну сторону от среднего значения, чем по другую. Эксцесс измеряет «хвост» распределения, показывая, какая часть данных находится в хвосте распределения относительно нормального распределения. Функция риска показывает, как возбудимость клетки изменяется со временем с момента последнего спайка и отображает частоту спайков как долю размера остаточного хвоста распределения межспайкового интервала (Bibikov 2017; Sabatier, Leng 2008). При отрицательном экспоненциальном распределении, характерном для случайных событий, функция риска постоянна. Отклонение от этого постоянного уровня затем становится интерпретируемым как периоды повышенной или пониженной возбудимости (Bibikov 2017; Perkinson et al. 2021; Sabatier, Leng 2008).

Нейроны ВМЯ сортировали в соответствии с формой их межспайковых интервальных гистограмм и нормализованной функции риска, а также статистическим анализом их межспайковых интервалов. При этом анализировали частоту разрядов, склонность к регулярности или случайности, а также то, как возбудимость влияет на спайковую активность на основании CV, перекокса (skew), эксцесса (kurtosis) и функции риска (hazard).

Статистический анализ

Для статистического анализа данных электрофизиологических исследований использовали программу Sigma Plot 12 (Systat Software, США). При проверке выборки на нормальность с использованием теста Шапиро — Уилка гипотеза о нормальном распределении значений переменной была отвергнута. Поэтому различия между группами анализировали с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллиса для множественных сравнений. Определяли медиану и коэффициент корреляции r^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего была зарегистрирована импульсная активность от 144 нейронов, по 48 в каждой возрастной группе.

Частота импульсации нейронов

Частота возбуждения анализируемых клеток варьировала от 0,09 до 6,3 спайков/с у молодых, от 0,02 до 4,4 спайков/с у взрослых и от 0,02 до 4,7 спайков/с у старых крыс. При этом максимальная медианная частота наблюдалась у молодых животных (1,32 спайка/с), которая достоверно снижалась у взрослых (0,71 спайка/с) и старых (0,84 спайка/с) ($p < 0,05$, рис. 1).

Распределение частот спайков в каждой возрастной группе было унимодальным. Тем не менее у молодых животных преобладающее число нейронов имело импульсацию 0,5–1,5 спайка/с, у взрослых — до 1 спайка/с, у старых — до 0,5 спайка/с (рис. 2).

Так как распределение частот спайков нейронов ВМЯ было унимодальным, то субпопуляции нейронов ВМЯ не могли быть выделены только на основании средней частоты спайков. Поэтому дальнейший анализ был основан на особенностях паттернов спайков.

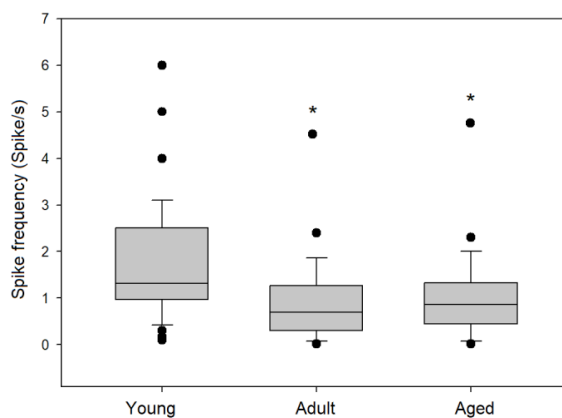


Рис. 1. Частота импульсации (спайк/с) у молодых, взрослых и старых крыс. Верхняя и нижняя границы каждого прямоугольника — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля соответственно), горизонтальная линия внутри — медиана (50-й процентиль), концы отрезков — 10-й и 90-й процентиля, точки — выбросы. * — $p < 0,05$, различия достоверны по сравнению с молодыми крысами

Fig. 1. Firing frequency (spikes/s) in young, adult, and aged rats. The upper and lower boundaries of each box plot are the first and third quartiles (25th and 75th percentiles, respectively), the internal line is the median (50th percentile); whiskers indicate the 10th and 90th percentiles; the dots are outliers. * — $p < 0.05$ indicates significant differences compared to young rats

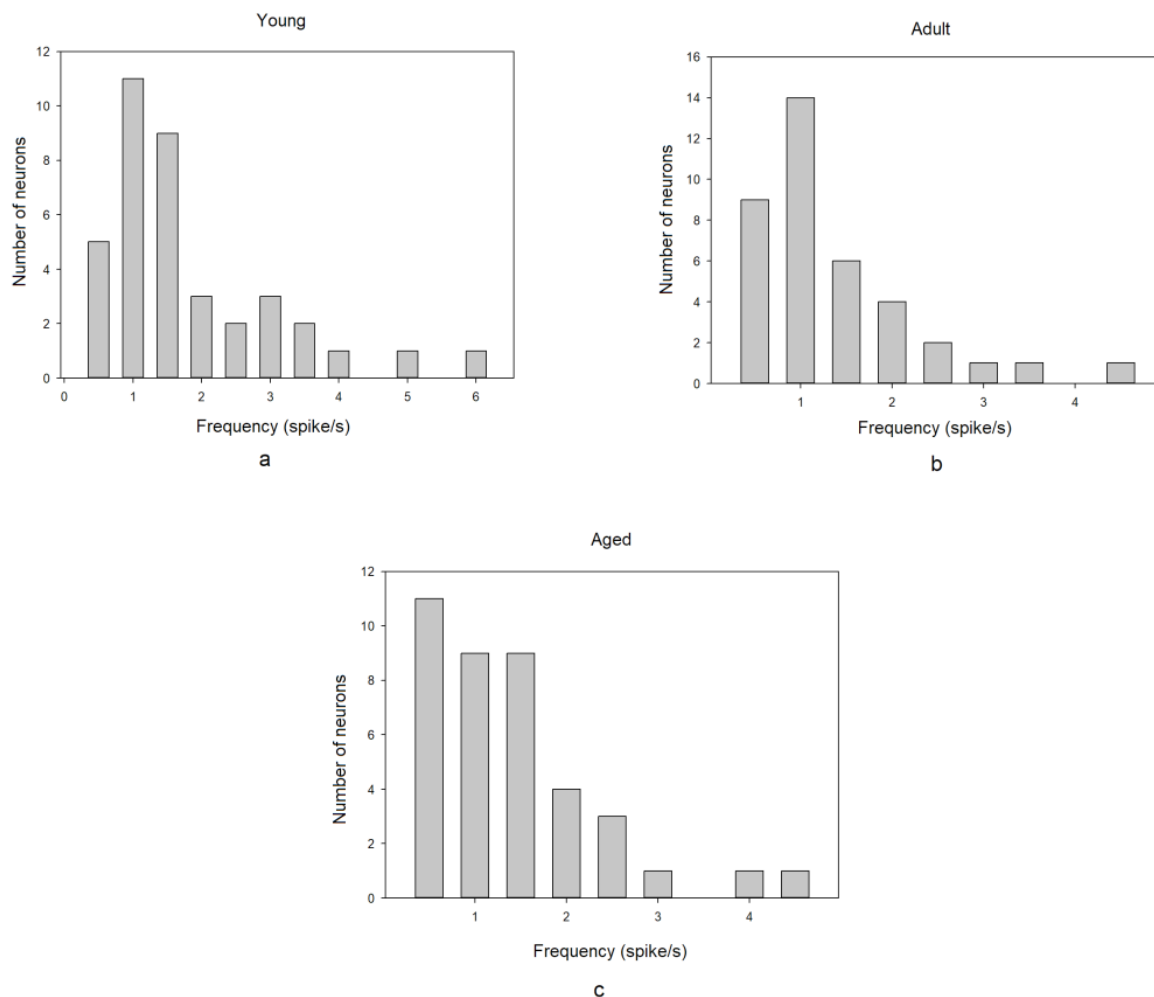


Рис. 2. Распределение нейронов ВМЯ в зависимости от средних частот импульсации у молодых (а), взрослых (б) и старых (с) крыс

Fig. 2. Distribution of VMN neurons by mean firing frequencies in (a) young, (b) adult, and (c) aged rats

Оценка вариабельности паттерна спайков

Одним из показателей вариабельности паттерна спайков является среднее квадратичное отклонение (SD) длительности межспайкового интервала. Для случайного процесса он пропорционален среднему значению, что и наблюдалось в каждой возрастной группе. При этом график зависимости SD от среднего значения межспайкового интервала в целом показывает сильную положительную корреляцию (коэффициент корреляции $r^2 = 0,69$ в группе молодых крыс; $0,90$ — для взрослых и $0,92$ — для старых) (рис. 3).

Подавляющее большинство нейронов имело показатели CV в диапазоне $0,4$ – $1,2$, что говорит о случайном характере разрядов. У молодых крыс среднее значение CV составило $0,83 \pm 0,44$, у взрослых — $1,01 \pm 0,61$, у старых — $1,14 \pm 0,75$. Очень широкий разброс показателей не позво-

ляет говорить о достоверных различиях между группами ($p > 0,05$). В отличие от SD CV показывает слабую зависимость от величины среднего значения межспайкового интервала (коэффициент корреляции $r^2 = 0,10$ в группе молодых крыс; $0,35$ — для взрослых и $0,24$ — для старых) (рис. 4).

Субпопуляции нейронов ВМЯ на основе характеристик электрической активности

Всего было выделено шесть групп нейронов: 1) нейроны со случайным характером разрядов, 2) нейроны с широким распределением межспайковых интервалов, 3) ритмично разряжающиеся нейроны, 4) нейроны, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме, 5) нейроны с короткими залпами разрядов и 6) нейроны с короткими залпами разрядов и с широким распределением межспайковых интервалов (табл. 1).

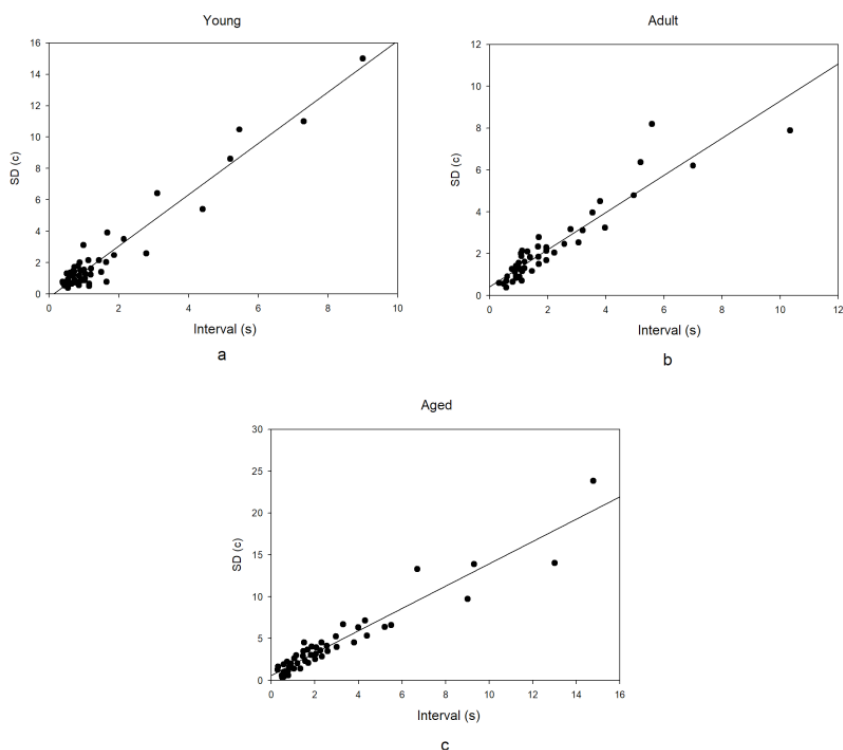


Рис. 3. График зависимости SD от среднего значения межспайкового интервала у молодых (а), взрослых (б) и старых (с) крыс

Fig. 3. Scatter plot of the dependence of SD on the mean interspike interval for VMN neurons in (a) young, (b) adult, and (c) aged rats

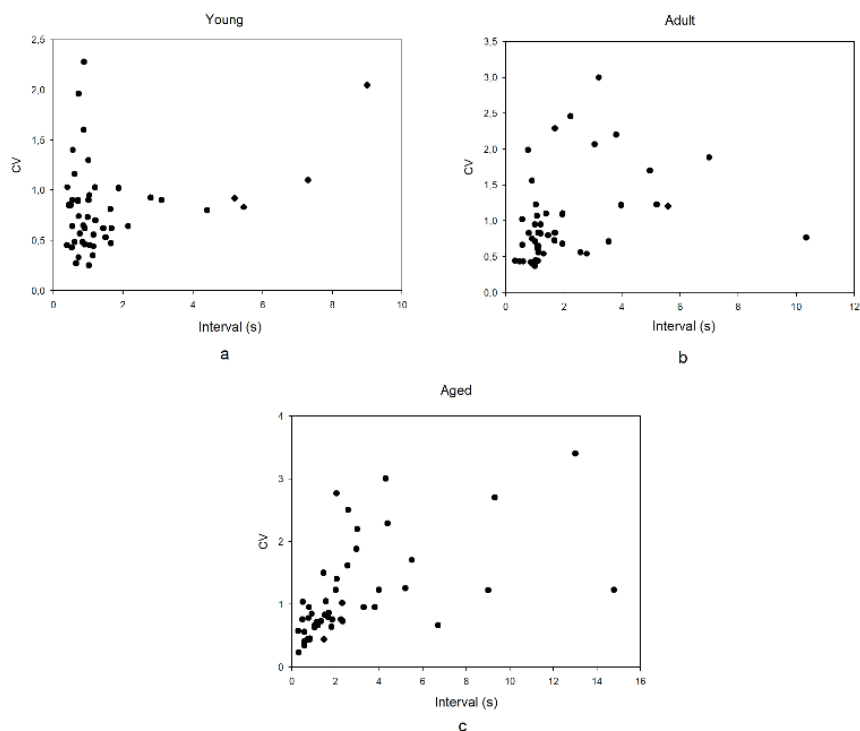


Рис. 4. График зависимости CV от среднего значения межспайкового интервала у молодых (а), взрослых (б) и старых (с) крыс

Fig. 4. Scatter plot of the dependence of CV on the mean interspike interval for VMN neurons in (a) young, (b) adult, and (c) aged rats

Табл. 1. Статистические характеристики межспайковых интервалов основных типов нейронов ВМЯ

| Тип нейрона/параметры | Молодые | Взрослые | Старые |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Нейроны со случайным характером разрядов | | | |
| CV | 1,05 ± 0,12 | 1,20 ± 0,11 | 1,55 ± 0,18* |
| Функция риска | 0,018 ± 0,003 | 0,021 ± 0,002 | 0,013 ± 0,002 |
| Перекося | 3,46 ± 0,27 | 3,64 ± 0,35 | 6,69 ± 0,38* |
| Эксцесс | 31,79 ± 3,52 | 21,62 ± 3,23 | 76,23 ± 7,47* |
| Нейроны с широким распределением межспайковых интервалов | | | |
| CV | 1,31 ± 0,11 | 1,23 ± 0,07 | 1,81 ± 0,08* |
| Функция риска | 0,031 ± 0,002 | 0,015 ± 0,001 | 0,018 ± 0,002* |
| Перекося | 2,83 ± 0,13 | 2,82 ± 0,08 | 6,05 ± 0,34* |
| Эксцесс | 11,85 ± 1,99 | 13,76 ± 2,07 | 55,64 ± 4,56* |
| Ритмично разряжающиеся нейроны | | | |
| CV | 0,51 ± 0,03 | 0,37 ± 0,02 | 0,43 ± 0,03 |
| Функция риска | 0,068 ± 0,004 | 0,063 ± 0,005 | 0,057 ± 0,006 |
| Перекося | 1,01 ± 0,06 | 0,95 ± 0,07 | 0,78 ± 0,09 |
| Эксцесс | 6,16 ± 0,68 | 5,19 ± 0,45 | 7,22 ± 0,61 |
| Нейроны, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме | | | |
| CV | 1,99 ± 0,08 | 2,47 ± 0,15* | 2,68 ± 0,13* |
| Функция риска | 0,014 ± 0,002 | 0,015 ± 0,002 | 0,017 ± 0,003 |
| Перекося | 2,53 ± 0,16 | 1,94 ± 0,09 | 2,05 ± 0,23 |
| Эксцесс | 7,34 ± 0,85 | 6,74 ± 0,76 | 9,55 ± 0,56 |
| Нейроны с короткими залпами разрядов | | | |
| CV | 1,31 ± 0,08 | 1,65 ± 0,12* | 1,76 ± 0,09* |
| Функция риска | 0,025 ± 0,003 | 0,033 ± 0,003 | 0,036 ± 0,004 |
| Перекося | 1,77 ± 0,13 | 1,61 ± 0,14 | 1,92 ± 0,08 |
| Эксцесс | 7,20 ± 0,72 | 8,53 ± 0,63 | 9,15 ± 0,76* |
| Нейроны с короткими залпами разрядов и с широким распределением межспайковых интервалов | | | |
| CV | 1,43 ± 0,09 | 1,60 ± 0,08* | 2,11 ± 0,13* |
| Функция риска | 0,025 ± 0,003 | 0,021 ± 0,003 | 0,030 ± 0,004 |
| Перекося | 1,80 ± 0,11 | 1,76 ± 0,16 | 2,18 ± 0,21 |
| Эксцесс | 18,47 ± 2,12 | 15,57 ± 1,48 | 24,22 ± 3,18 |
| Среднее | | | |
| CV | 1,32 ± 0,08 | 1,78 ± 0,11 | 2,00 ± 0,12* |
| Функция риска | 0,023 ± 0,002 | 0,019 ± 0,002 | 0,022 ± 0,002 |
| Перекося | 2,72 ± 0,15 | 2,65 ± 0,13 | 3,73 ± 0,19* |
| Эксцесс | 19,94 ± 1,38 | 13,66 ± 1,56 | 36,35 ± 2,89* |

Примечание: * — $p < 0,05$, различия достоверны по сравнению с молодыми крысами.

Table 1. Statistical characteristics of interspike intervals across principal neuronal types in the ventromedial hypothalamic nucleus

| Neuron type/parameters | Young | Adult | Aged |
|------------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Neurons with a random discharge pattern | | | |
| CV | 1.05 ± 0.12 | 1.20 ± 0.11 | 1.55 ± 0.18* |
| Hazard | 0.018 ± 0.003 | 0.021 ± 0.002 | 0.013 ± 0.002 |
| Skew | 3.46 ± 0.27 | 3.64 ± 0.35 | 6.69 ± 0.38* |
| Kurtosis | 31.79 ± 3.52 | 21.62 ± 3.23 | 76.23 ± 7.47* |
| Neurons with a wide interspike interval distribution | | | |
| CV | 1.31 ± 0.11 | 1.23 ± 0.07 | 1.81 ± 0.08* |
| Hazard | 0.031 ± 0.002 | 0.015 ± 0.001 | 0.018 ± 0.002* |
| Skew | 2.83 ± 0.13 | 2.82 ± 0.08 | 6.05 ± 0.34* |
| Kurtosis | 11.85 ± 1.99 | 13.76 ± 2.07 | 55.64 ± 4.56* |
| Neurons with rhythmic discharge | | | |
| CV | 0.51 ± 0.03 | 0.37 ± 0.02 | 0.43 ± 0.03 |
| Hazard | 0.068 ± 0.004 | 0.063 ± 0.005 | 0.057 ± 0.006 |
| Skew | 1.01 ± 0.06 | 0.95 ± 0.07 | 0.78 ± 0.09 |
| Kurtosis | 6.16 ± 0.68 | 5.19 ± 0.45 | 7.22 ± 0.61 |
| Neurons with a long-tail interval histogram | | | |
| CV | 1.99 ± 0.08 | 2.47 ± 0.15* | 2.68 ± 0.13* |
| Hazard | 0.014 ± 0.002 | 0.015 ± 0.002 | 0.017 ± 0.003 |
| Skew | 2.53 ± 0.16 | 1.94 ± 0.09 | 2.05 ± 0.23 |
| Kurtosis | 7.34 ± 0.85 | 6.74 ± 0.76 | 9.55 ± 0.56 |
| Neurons with short burst discharges | | | |
| CV | 1.31 ± 0.08 | 1.65 ± 0.12* | 1.76 ± 0.09* |
| Hazard | 0.025 ± 0.003 | 0.033 ± 0.003 | 0.036 ± 0.004 |
| Skew | 1.77 ± 0.13 | 1.61 ± 0.14 | 1.92 ± 0.08 |
| Kurtosis | 7.20 ± 0.72 | 8.53 ± 0.63 | 9.15 ± 0.76* |
| Neurons with short bursts and a wide interval distribution | | | |
| CV | 1.43 ± 0.09 | 1.60 ± 0.08* | 2.11 ± 0.13* |
| Hazard | 0.025 ± 0.003 | 0.021 ± 0.003 | 0.030 ± 0.004 |
| Skew | 1.80 ± 0.11 | 1.76 ± 0.16 | 2.18 ± 0.21 |
| Kurtosis | 18.47 ± 2.12 | 15.57 ± 1.48 | 24.22 ± 3.18 |
| Mean | | | |
| CV | 1.32 ± 0.08 | 1.78 ± 0.11 | 2.00 ± 0.12* |
| Hazard | 0.023 ± 0.002 | 0.019 ± 0.002 | 0.022 ± 0.002 |
| Skew | 2.72 ± 0.15 | 2.65 ± 0.13 | 3.73 ± 0.19* |
| Kurtosis | 19.94 ± 1.38 | 13.66 ± 1.56 | 36.35 ± 2.89* |

Note: * — $p < 0.05$ indicates significant differences compared to young rats.

Средние значения CV, перекоса и эксцесса были достоверно выше у старых крыс по сравнению с молодыми животными ($p < 0,01$), что позволяет предположить появление скрытых паттернов более высокого порядка в разрядах нейронов старых крыс.

Нейроны со случайным характером разрядов

Эта субпопуляция имела очень асимметричное распределение межспайковых интервалов с относительно небольшим количеством интервалов короче моды (рис. 5.1), а нисходящие хвосты распределений, составляющие подавляющее большинство интервалов, хорошо укладывались в одну отрицательную экспоненту (рис. 5.1 c). Функция риска при этом принимает приблизительно постоянное значение примерно через 50–100 мс. Как видно из функции риска, возбудимость после спайка быстро возрастает, затем стабилизируется на плато к 50–100 мс (рис. 5.1 d). Таким образом, после этого отно-

сительного рефрактерного периода отдельные спайки не оказывают заметного влияния на возбудимость клеток, а последующие спайки возникают случайным образом.

В этой группе у молодых крыс межспайковые интервалы имели CV, относительно близкий к 1, но достоверно возрастали у взрослых и старых крыс ($p < 0,05$). При этом среднее значение CV в этой популяции было меньше по сравнению со средним CV для данного возраста ($p < 0,05$). Средний эксцесс этих клеток был достоверно выше, чем в среднем у нейронов в каждой возрастной группе ($p < 0,05$) (табл. 1).

Нейроны с широким распределением межспайковых интервалов

Эта субпопуляция имела широкое распределение межспайковых интервалов с поздней модой (диапазон 100–700 мс; рис. 5.2 а–с). У молодых и взрослых крыс межспайковые интервалы имели CV, относительно близкий к 1, что

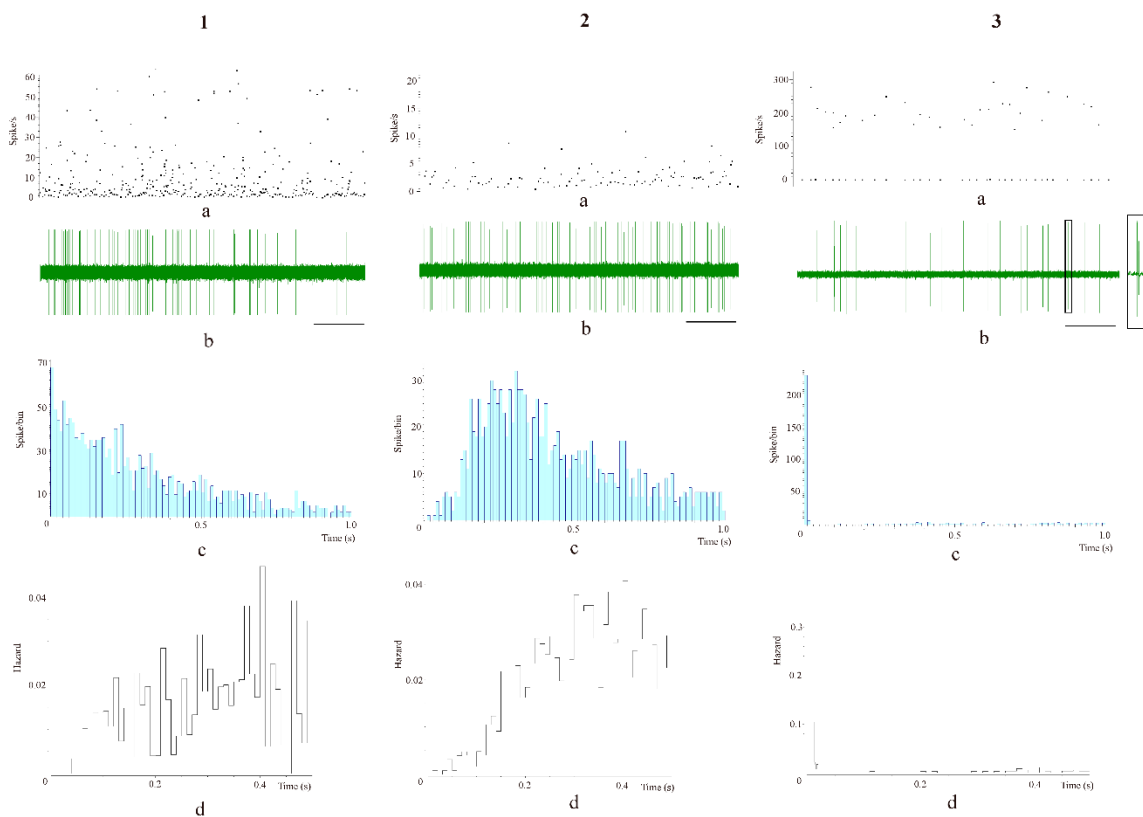


Рис. 5. Особенности электрической активности нейронов ВМЯ гипоталамуса молодой крысы со случайным характером разрядов (1), с широким распределением межспайковых интервалов (2) и с короткими залпами разрядов (3). Показаны а) изменения средней частоты разрядов (имп/с), б) нативная спайковая активность (масштаб — 10 с, для 3б в прямоугольнике показана увеличенная область с масштабом в 1 с), в) интервальная гистограмма, д) график функции риска. Для в) и д) бин — 10 мс

Fig. 5. Electrophysiological profiles of VMN neurons in a young rat: (1) random discharge pattern, (2) wide interspike interval distribution, (3) short burst discharges. Each panel shows: (a) mean firing frequency (impulses/s), (b) raw spike trace (10 s scale; inset in 3b shows 1 s expanded trace), (c) interspike interval histogram, (d) risk function. Bin width for (c) and (d): 10 ms

указывает на то, что большинство спайков происходят случайно после длительного относительного рефрактерного периода (табл. 1). У старых крыс данный показатель достоверно возрастал ($p < 0,05$). При этом у старых крыс показатели эксцесса и перекоса были также выше, чем в среднем в этом возрасте ($p < 0,05$).

Значение функции риска достоверно уменьшалось у взрослых и старых крыс по сравнению с молодыми (табл. 1). График функции риска показывает постоянное возрастание после спайка в течение 200–300 мс и далее достигает плато (рис. 5.2 d).

Нейроны с короткими залпами разрядов

Эта субпопуляция представлена очень прерывистыми кластерами из нескольких спайков, от двух до пяти, чаще двух или трех, разделенных короткими интервалами, несмотря на относительно низкую частоту разрядов (рис. 5.3 а–с). В среднем в этих клетках большое число всех интервалов ($18 \pm 2,1\%$ у молодых, $16 \pm 2,2\%$ у взрослых и $14 \pm 1,8\%$ у старых особей) были

менее 40 мс, и такие короткие интервалы были редкостью в любой другой группе.

Среднее значение CV не отличалось от средних значений во ВМЯ ($p > 0,05$). Средний перекос и эксцесс при этом были достоверно ниже, чем в среднем в данном возрасте ($p > 0,05$). При этом по вышеназванным параметрам не было отмечено возрастных отличий ($p > 0,05$) (табл. 1).

Графики функции риска показывают очень короткую постспайковую рефрактерность менее 10 мс, за которой следует повышенная возбудимость, достигающая пика при 10 мс (рис. 5.3 d), и которая затем затухает до очень низких значений примерно к 80 мс.

Ритмично разряжающиеся нейроны

В отличие от нейронов со случайным характером разрядов, ритмично разряжающиеся клетки имели относительно симметричное распределение межспайковых интервалов, с интервалами, плотно распределенными вокруг моды по типу гауссовой кривой (рис. 6.1 а–с). Средний перекос и CV были значительно ниже,

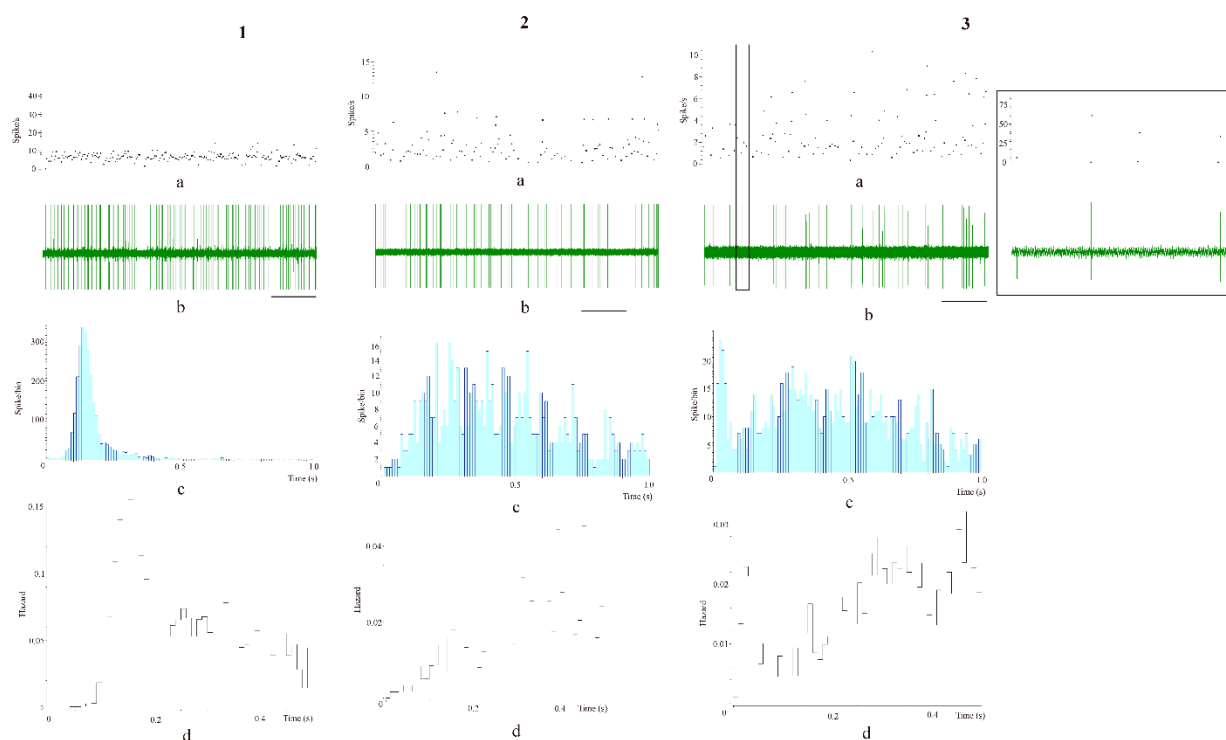


Рис. 6. Особенности электрической активности нейронов ВМЯ гипоталамуса молодой крысы с ритмичной импульсацией (1), с длинным хвостом на интервальной гистограмме (2) и с короткими залпами разрядов, а также с широким распределением межспайковых интервалов (3). Показаны а) изменения средней частоты разрядов (имп/с), б) нативная спайковая активность (масштаб — 10 с, для 3б в прямоугольнике показана увеличенная область в масштабе в 1 с), в) интервальная гистограмма, д) график функции риска. Для с) и д) бин — 10 мс

Fig. 6. Electrophysiological profiles of VMN neurons in a young rat: (1) rhythmic discharge, (2) long-tail interval histogram, (3) short bursts with wide interval distribution. Each panel shows: (a) mean firing frequency (impulses/s), (b) raw spike trace (10 s scale; inset in 3b shows 1 s expanded trace), (c) interspike interval histogram, (d) normalized risk function. Bin width for (c) and (d): 10 ms

чем в популяции в целом, а также ниже, чем для любой другой субпопуляции в данном возрасте ($p < 0,05$). Среднее значение эксцесса было также ниже, чем у большинства нейронов ВМЯ (табл. 1), ($p < 0,05$).

Среднее значение функции риска, напротив, было наибольшим у данной группы нейронов в сравнении с другими популяциями ($p < 0,05$). При этом возрастных изменений функции риска не наблюдалось ($p > 0,05$).

Графики функции риска у всех таких нейронов демонстрируют постспайковую рефрактерность, за которой следует выраженный пик транзиторной возбудимости (рис. 6.1d). Однако чем медленнее скорость проведения, тем дольше постспайковая рефрактерность, тем медленнее нарастает возбудимость и тем позже и шире пик повышенной возбудимости. Таким образом, в зависимости от частоты разрядов постспайковая рефрактерность варьирует от 10 до 170 мс, а длительность возбуждения — от 30 до 350 мс.

Нейроны, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме

Данная группа характеризовалась распределением межспайковых интервалов, которые были относительно симметричны вокруг моды, но имели очень длинные хвосты и поэтому не могли быть описаны гауссовой функцией (рис. 6.2 а–с). Их CV был наиболее высоким по сравнению с другими группами и достоверно выше, чем в среднем в данном возрасте ($p < 0,05$). Среднее значение эксцесса было ниже, чем в среднем во ВМЯ ($p < 0,05$). При этом значение CV было достоверно выше, а перекоса ниже у взрослых и старых крыс по сравнению с молодыми ($p < 0,05$) (табл. 1). На графиках функция риска начинает расти с 20–50 мс после спайка, достигает пика на 250–300 мс и затем снова падает (рис. 6.2 d), что свидетельствует о более длительной гиповозбудимости после импульса.

Нейроны с короткими залпами разрядов и с широким распределением межспайковых интервалов

У данной группы нейронов распределение межспайковых интервалов имело две моды — 10–40 мс (как и у клеток с короткими залпами разрядов) и 100–800 мс (сходно с нейронами с широким распределением межспайковых интервалов). Ранний пик в распределении межспайковых интервалов отражал частое появление коротких высокочастотных скоплений спайков (в основном дублетов и триплетов; рис. 6.3 а–с). Нейроны данной группы отличались

от клеток с короткими залпами разрядов главным образом тем, что доля залпов разрядов была низкой (лишь $6,1 \pm 0,3\%$ интервалов у молодых, $4,3 \pm 0,4\%$ у взрослых, $5,2 \pm 0,4\%$ интервалов у старых были менее 30 мс), а большинство интервалов находилось в пределах широко распространенного распределения с модой 200–400 мс.

Эта группа по значениям CV и перекоса не отличалась от средних значений в каждой возрастной группе ($p > 0,05$). При этом данные параметры были достоверно выше у старых животных по сравнению с молодыми ($p < 0,05$) (табл. 1).

Как видно из графиков функций риска, рефрактерность после спайка длится менее 10 мс, после чего клетка становится гиповозбудимой на 10–20 мс. Затем значение функции падает в течение следующих 50 мс, а далее медленно и неуклонно возрастает, достигая плато через 300 мс (рис. 6.3 d). Основное различие между данной группой и группой нейронов с широким распределением межспайковых интервалов заключается в значении функции риска в течение первых 50–60 мс; в группе с короткими залпами разрядов и с широким распределением межспайковых интервалов она значительно выше.

Процентное соотношение различных популяций нейронов ВМЯ

В популяции ВМЯ наибольшее число нейронов было представлено четырьмя группами: нейроны со случайным характером разрядов, с широким распределением межспайковых интервалов, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме, а также с короткими залпами разрядов и с длинным хвостом на интервальной гистограмме. Лишь небольшое число клеток было отнесено к двум группам: нейроны с короткими залпами разрядов и ритмично разряжающиеся нейроны (табл. 2).

У молодых крыс наибольшее число нейронов имело случайное распределение разрядов. У старых крыс доля этой группы снижалась в два раза и при этом возрастал процент нейронов, характеризующихся длинным хвостом на интервальной гистограмме.

Обсуждение результатов

Полученные данные подтверждают ранее обнаруженное нами уменьшение средней частоты импульсации нейронов туберальной группы гипоталамуса при старении (Moiseev et al. 2021a; 2021b). При анализе распределения нейронов по группам во ВМЯ преобладали нейроны

Табл. 2. Распределение различных популяций нейронов ВМЯ (в %)

| Тип нейрона | Молодые | Взрослые | Старые |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|--------|
| Нейроны со случайным характером разрядов | 41 | 25 | 20 |
| Нейроны с широким распределением межспайковых интервалов | 14 | 25 | 20 |
| Нейроны, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме | 18 | 25 | 30 |
| Нейроны с короткими залпами разрядов и с длинным хвостом на интервальной гистограмме | 18 | 16 | 20 |
| Нейроны с короткими залпами разрядов | 5 | 5 | 5 |
| Ритмично разряжающиеся нейроны | 4 | 4 | 5 |

Table 2. Distribution of different populations of neurons in the VMN (in %)

| Neuron type | Young | Adult | Aged |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------|
| Neurons with a random discharge pattern | 41 | 25 | 20 |
| Neurons with a wide distribution of interspike intervals | 14 | 25 | 20 |
| Neurons with a long tail on the interval histogram | 18 | 25 | 30 |
| Neurons with short bursts of discharges, as well as with a wide distribution of interspike intervals | 18 | 16 | 20 |
| Neurons with short bursts of discharges | 5 | 5 | 5 |
| Neurons with rhythmic impulses | 4 | 4 | 5 |

четырёх популяций: нейроны со случайным характером разрядов, с широким распределением межспайковых интервалов, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме, а также с короткими залпами разрядов и с длинным хвостом на интервальной гистограмме, что соответствует ранее полученным данным на взрослых крысах (Sabatier, Leng 2008). При этом у молодых крыс наибольшее число нейронов имело случайное распределение разрядов. При старении доля этой группы уменьшалась, но при этом возрастал процент нейронов, характеризующихся длинным хвостом на интервальной гистограмме.

Ритмично разряжающиеся нейроны характеризовались самым низким CV и узким, симметричным распределением межспайковых интервалов. Нейроны со случайным характером разрядов были распознаны по их плоским, постоянным уровням фактора риска после гиповозбудимости после спайка. Нейроны со случайным характером разрядов, с короткими залпами разрядов достигали постоянного уровня фактора риска в течение 100 мс, что указывает на относительно кратковременный характер изменений возбудимости, зависящих от активности. Примерно к 350 мс большинство нейронов достигали постоянного уровня фактора риска, за исключением ритмично разряжающихся нейронов и нейронов с длинным хвостом на интервальной гистограмме, у ко-

торых этот параметр постепенно снижался после пика. Это говорит о том, что эти клетки могут отличаться от всех остальных очень длительной постспайковой деполяризацией. Также эти нейроны характеризовались наибольшим значением CV среди всех остальных групп. На основании фактора риска можно отметить, что нейроны с широким распределением межспайковых интервалов демонстрировали непрерывно возрастающую возбудимость после спайка, но лишь кратковременную постспайковую паузу.

Средние значения CV, перекося и эксцесса были достоверно выше у старых крыс по сравнению с молодыми животными, что позволяет предположить появление скрытых паттернов более высокого порядка в разрядах нейронов старых крыс (Perkinson et al. 2021; Sabatier et al. 2004; Sabatier, Leng 2008).

Паттерн импульсации в клетке во многом определяется изменениями возбудимости, следующими за спайковой активностью. В большинстве нейронов за спайком следует следовая гиперполяризация, а в некоторых нейронах за ней следует следовая деполяризация (Lin et al. 2022). Функции риска дают моментальную картину изменений постспайковой возбудимости, обусловленных этими событиями (Perkinson et al. 2021; Sabatier, Leng 2008). Достоверных различий по значению фактора риска между животными различных возрастных групп мы не выявили. Тем

не менее у старых крыс наибольший процент нейронов характеризовался длинным хвостом на интервальной гистограмме, что сопровождается более длительной гиповозбудимостью после каждого импульса. Это в какой-то степени может служить объяснением сниженной частоты импульсации нейронов в данном возрасте. Также сниженная частота разрядов у старых крыс может быть следствием гиперактивации ГАМК-ергической системы в срединных ядрах гипоталамуса в этом возрасте (Anfimova et al. 2023), а также изменениями со стороны нейронального кальциевого сигналинга (Vishnyakova et al. 2021).

Заключение

Функционально нейроны ВМЯ на основе параметров их спайковой активности можно классифицировать на несколько популяций, которые наблюдаются в различных возрастных группах. При старении наблюдается снижение частоты спайков нейронов, что можно объяснить увеличением доли нейронов с длительной гиповозбудимостью после каждого импульса. Тем не менее нейротрансмиттерная принадлежность нейронов различных функциональных групп до сих пор остается неясной, что может стать предметом дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Программа и протокол исследования одобрены Этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета, протокол № 60 от 16.02.2023 г.

Ethics Approval

The study program and protocol were approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl State Medical University, protocol No. 60 dated 16 February 2023.

Вклад авторов

- а. Спиричев Андрей Андреевич — сбор данных, обработка данных;
- б. Маслюков Петр Михайлович — идея работы и планирование эксперимента, обработка данных, написание и редактирование статьи;
- в. Сальников Евгений Валентинович — сбор данных, обработка данных;
- г. Моисеев Константин Юрьевич — сбор данных, обработка данных.

Author Contributions

- a. Andrey A. Spirichev — data collection, data processing;
- b. Petr M. Masliukov — conceptualization and experimental design, data collection, data processing, manuscript writing and critical revision;
- c. Eugenyi V. Salnikov — data collection, data processing;
- d. Konstantin Yu. Moiseev — data collection, data processing.

References

- Anfimova, P. A., Pankrasheva, L. G., Emanuilov, A. I. et al. (2023) Expression of GAD65/67 and VGLUT2 in mediobasal nuclei of rat hypothalamus during aging. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 176, no. 2, pp. 232–234. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06001-6> (In English)
- Bibikov, N. G. (2017) Background firing in the auditory midbrain of the frog. *IBRO Reports*, vol. 2, pp. 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2017.03.003> (In English)
- Cai, D., Khor, S. (2021) Hypothalamic microinflammation. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 181, pp. 311–322. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00023-3> (In English)
- Hirschberg, P. R., Sarkar, P., Teegala, S. B., Routh, V. H. (2020) Ventromedial hypothalamus glucose-inhibited neurones: A role in glucose and energy homeostasis? *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 32, no. 1, article e12773. <https://doi.org/10.1111/jne.12773> (In English)
- Kammel, L. G., Correa, S. M. (2020) Selective sexual differentiation of neurone populations may contribute to sex-specific outputs of the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 32, no. 1, article e12801. <https://doi.org/10.1111/jne.12801> (In English)
- Kim, K., Choe, H. K. (2019) Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms. *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 177, pp. 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.04.008> (In English)

- Lin, C., Oh, M. M., Disterhoft, J. F. (2022) Aging-related alterations to persistent firing in the lateral entorhinal cortex contribute to deficits in temporal associative memory. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 14, article 838513. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.838513> (In English)
- Masliukov, P. M. (2023) Changes of signaling pathways in hypothalamic neurons with aging. *Current Issues in Molecular Biology*, vol. 45, no. 10, pp. 8289–8308. <https://doi.org/10.3390/cimb45100523> (In English)
- Masliukov, P. M., Nozdrachev, A. D. (2021) Hypothalamic regulatory mechanisms of aging. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 57, no. 3, pp. 473–491. <https://doi.org/10.1134/S0022093021030030> (In English)
- Mobbs, C. V., Moreno, C. L., Poplawski, M. (2013) Metabolic mystery: aging, obesity, diabetes, and the ventromedial hypothalamus. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 24, no. 10, pp. 488–494. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.05.007> (In English)
- Moiseev, K. Y., Spirichev, A. A., Vishnyakova, P. A. et al. (2021a) Changes of discharge properties of neurons from dorsomedial hypothalamic nuclei during aging in rats. *Neuroscience Letters*, vol. 762, article 136168. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136168> (In English)
- Moiseev, K. Y., Spirichev, A. A., Pankrasheva, L. G. et al. (2021b) Spike activity in the ventromedial nucleus of rat hypothalamus during aging. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 171, no. 2, pp. 251–253. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05205-4> (In English)
- Orozco-Solis, R., Aguilar-Arnal, L., Murakami, M. et al. (2016) The circadian clock in the ventromedial hypothalamus controls cyclic energy expenditure. *Cell Metabolism*, vol. 23, no. 3, pp. 467–478. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.003> (In English)
- Paxinos, G., Watson, C. (2013) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th ed. Cambridge: Elsevier Academic Press, 480 p. (In English)
- Perkinson, M. R., Augustine, R. A., Bouwer, G. T. et al. (2021) Plasticity in intrinsic excitability of hypothalamic magnocellular neurosecretory neurons in late-pregnant and lactating rats. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 13, article 7140. <https://doi.org/10.3390/ijms22137140> (In English)
- Ponce-Alvarez, A., Kilavik, B. E., Riehle, A. (2010) Comparison of local measures of spike time irregularity and relating variability to firing rate in motor cortical neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 29, no. 1–2, pp. 351–365. <https://doi.org/10.1007/s10827-009-0158-2> (In English)
- Sabatier, N., Brown, C. H., Ludwig, M. et al. (2004) Phasic spike patterning in rat supraoptic neurones in vivo and in vitro. *Journal of Physiology*, vol. 558, pp. 161–180. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063982> (In English)
- Sabatier, N., Leng, G. (2008) Spontaneous discharge characteristic of neurons in the ventromedial nucleus of the rat hypothalamus in vivo. *European Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 4, pp. 693–706. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06389.x> (In English)
- Vishnyakova, P. A., Moiseev, K. Y., Spirichev, A. A. et al. (2021) Expression of calbindin and calretinin in the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei during aging. *Anatomical Record (Hoboken)*, vol. 304, no. 5, pp. 1094–1104. <https://doi.org/10.1002/ar.24536> (In English)



УДК 614.4

EDN UMHUXF

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-212-220>

Референсы и возрастные особенности биохимических параметров крови обезьян двух видов: *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas*

Л. О. Ахуба ^{✉1}, Н. В. Дობаджян ¹, В. Г. Джинджолия ¹, З. Я. Миквабия ¹

¹ Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, 384900, Абхазия, г. Сухум, гора Трапедия, а/я 66

Сведения об авторах

Лариса Отаровна Ахуба, SPIN-код: 3231-0028, ORCID: 0000-0003-3712-9548, e-mail: lara_ahuba@mail.ru

Нвард Вардановна Дობаджян, ORCID: 0009-0009-1148-8623, e-mail: dobadzhyan@mail.ru

Валерий Гаринович Джинджолия, SPIN-код: 2789-8205, ORCID: 0009-0006-0828-357X, e-mail: dzhindzholiya.valeriy@gmail.com

Зураб Ясонович Миквабия, ORCID: 0000-0002-0729-6516, e-mail: primat.ana@mail.ru

Для цитирования: Ахуба, Л. О., Дობаджан, Н. В., Джинджолия, В. Г., Миквабия, З. Я. (2025) Референсы и возрастные особенности биохимических параметров крови обезьян двух видов: *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas*.

Интегративная физиология, т. 6, № 2, с. 212–220. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-212-220> EDN UMHUXF

Получена 10 февраля 2025; прошла рецензирование 24 июня 2025; принята 8 июля 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Л. О. Ахуба, Н. В. Дობаджан, В. Г. Джинджолия, З. Я. Миквабия (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](#).

Аннотация. Для отбора здоровых животных и интерпретации экспериментальных данных, полученных на приматах, необходимы референсные значения. Установление собственных биохимических нормативов у приматов, содержащихся в нашем питомнике, является важной составляющей оценки их соматического статуса. На сегодняшний день экспериментальное и производственное стадо Института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии состоит в основном из обезьян видов *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas*, соответственно, основная часть экспериментов проводится именно на этих двух видах приматов. Всего было отобрано и обследовано 109 относительно здоровых особей без клинических проявлений патологических процессов (67 *Macaca mulatta* и 42 *Papio hamadryas*), которые в свою очередь были разделены на три возрастные группы (молодые половозрелые, зрелые и старшего возраста). Полученные результаты сравниваются внутри вида, межвидовых сравнений нет. В результате работы по некоторым параметрам (альбумины, холестерин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) были получены данные, которые мы предварительно принимаем за референсы у приматов двух видов. Проведенный анализ показал отличия в сравнительно-возрастном аспекте уровня общего белка, альбуминов, холестерина и некоторых биохимических параметров. Полученные данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: приматы, биохимические референсы, макаки резусы, павианы гамадрилы, трансляционная медицина, медицинская приматология

Reference intervals and age-related variations in biochemical blood parameters in two primate species: *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*

L. O. Akhuba ¹, N. V. Dobadzhyan¹, V. G. Dzhindzholiya¹, Z. Ya. Mikvabiya¹

¹ Research Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia, PO Box 66, Mount Trapezia, Sukhum 384900, Abkhazia

Authors

Larisa O. Akhuba, SPIN: 3231-0028, ORCID: 0000-0003-3712-9548, e-mail: lara_ahuba@mail.ru

Nvard V. Dobadzhyan, ORCID: 0009-0009-1148-8623, e-mail: dobadzhyan@mail.ru

Valeriy G. Dzhindzholiya, SPIN: 2789-8205, ORCID: 0009-0006-0828-357X, e-mail: dzhindzholiya.valeriy@gmail.com

Zurab Ya. Mikvabiya, ORCID: 0000-0002-0729-6516, e-mail: primat.ana@mail.ru

For citation: Akhuba, L. O., Dobadzhyan, N. V., Dzhindzholiya, V. G., Mikvabiya, Z. Ya. (2025) Reference intervals and age-related variations in biochemical blood parameters in two primate species: *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 212–220. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-212-220> EDN UMHUXF

Received 10 February 2025; reviewed 24 June 2025; accepted 8 July 2025.

Funding: The study had no financial support.

Copyright: © L. O. Akhuba, N. V. Dobadzhyan, V. G. Dzhindzholiya, Z. Ya. Mikvabiya (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract. Reference values are essential for selection of healthy animals and the interpretation of experimental data in primatology. Establishing institution-specific biochemical reference intervals for primates maintained in our nursery is a critical component of somatic status assessment. The experimental breeding colony at the Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia is comprised predominantly of *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*; consequently, most experiments are conducted on these two species. This study aimed to establish biochemical reference values for these primates. Blood samples from 109 individuals (67 *Macaca mulatta* and 42 *Papio hamadryas*) were analyzed. Subjects were stratified into three age groups: young sexually mature, mature, and older. The results were compared within each species; no interspecific comparisons were performed. For several parameters — including albumin, cholesterol, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase — data were obtained that we propose as provisional reference values for these two primate species. The assessment of glucose and triglyceride levels revealed abnormally high values, likely reflecting specific blood sampling procedures and animal housing conditions. Analysis demonstrated age-related differences in levels of total protein, albumin, cholesterol, and other parameters. The findings of this study require confirmation through further investigation.

Keywords: primates, biochemical references, *Macaca mulatta*, *Papio hamadryas*, translational medicine, medical primatology

Введение

Известно, что обезьяны являются адекватной моделью для изучения различных патологических состояний человека благодаря филогенетическому родству между представителями отряда приматов. Исследования, проведенные на обезьянах, позволяют с высокой степенью достоверности делать выводы и экстраполировать их на людей с минимальными корректировками (Park et al. 2016). Одними из наиболее часто используемых видов обезьян в биомедицинских исследованиях являются макаки резусы и павианы гамадрилы в связи с их генетическим сходством с людьми (Lapin et al. 1987; Matua 2010). Однако необходимо отметить, что,

хотя обезьяны являются ценной моделью для исследований, они не полностью идентичны людям, более того, их биологические параметры будут отличаться в зависимости от их происхождения (Choi et al. 2016). Различия в генетической информации и окружающей среде могут влиять на реакцию организма на различные патологические состояния.

В течение последних 20–30 лет обезьяны являются одними из наиболее используемых лабораторных животных (Matsumoto et al. 1980), в связи с чем возникает необходимость изучения биохимических показателей крови, характерных для каждого вида в определенных условиях содержания (Harewood et al. 1999). Эта область исследований может принести не только

практическую пользу, но и помочь нам понять, насколько чувствительны различные биохимические показатели к условиям окружающей среды (Chuguev et al. 2016). Также полученные данные могут применяться для совершенствования методов лечения и экспериментов (Wang et al. 2012), поскольку физиологические и биохимические параметры крови у обезьян являются важными маркерами в различных исследованиях (Yu et al. 2019). Следовательно, референсные значения необходимы для поддержки отбора здоровых животных и для интерпретации лабораторных данных на разных моделях обезьян (Koo et al. 2019).

Цель данного исследования заключается в установлении референсов по некоторым биохимическим параметрам у молодых половозрелых животных, а также выявление возрастных особенностей биохимических показателей у макака резус и павианов гамадрил, содержащихся в питомнике нашего учреждения.

Материалы и методы

Было обследовано 67 обезьян вида макака резус, которые были разделены на три возрастные группы: молодые половозрелые — 4–11 лет ($n = 24$), зрелого — 12–19 лет ($n = 23$) и старшего возраста — 20–30 лет ($n = 10$). Вес данных приматов на момент осмотра варьировал от 5 до 10 кг. А также 42 обезьяны вида павиан гамадрил, которые также были разделены на группы с учетом принятой возрастной классификации: молодые половозрелые — от 5 до 12 лет ($n = 27$), зрелый возраст — от 13 до 19 лет ($n = 10$) и старший возраст — от 20 до 27 лет ($n = 5$), вес приматов варьировал от 12 до 18 кг. Материалом для исследования служила сыворотка крови обезьян *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas*. Биохимический анализ осуществляли на полуавтоматическом анализаторе «StatFax 4500» (Россия) с использованием реактивов фирмы «Витал» (Россия). Определяли широкий спектр биохимических параметров, однако в данной работе мы рассматриваем следующие: общий белок, альбумины, общий холестерин, глюкоза, триглицериды, общий билирубин, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

В ходе данного исследования у обезьян минимизировали проявления дистресса. Животные находились в группах в специально оборудованных вольерах и клетках. Забор крови проводился квалифицированными специалистами в рамках ежегодного профилактического осмотра, цель которого — мониторинг здоровья

животных. Условия их содержания соответствуют разработанным и одобренным в Институте экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии (ИЭПит АНА) (Lapin et al. 1987) стандартам и аналогичны требованиям по ГОСТ 33218-2014 РФ.

Статистическую обработку проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.6. Для оценки соответствия количественных данных нормальному распределению использовали критерии Шапиро — Уилка (для выборок менее 50) или Колмогорова — Смирнова (для выборок более 50).

Если данные соответствовали нормальному распределению, их описывали средними арифметическими значениями (M), стандартными отклонениями (SD) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В случае ненормального распределения использовали медиану (Me) и межквартильный размах ($Q1 — Q3$).

Для сравнения трех и более групп по количественному показателю с нормальным распределением применяли однофакторный дисперсионный анализ, а для пост-хок анализов использовали критерий Тьюки (при условии равенства дисперсий). Для данных с ненормальным распределением использовали критерий Краскела — Уоллиса, а для пост-хок сравнений — критерий Данна с поправкой Холма.

Референтные интервалы рассчитывали с использованием 5-го и 95-го процентилей, что позволило получить интервал, включающий 90% значений каждой группы. Такой выбор был обусловлен особенностями метода расчета интервалов. Для оценки адекватности полученных интервалов и возможности их использования также анализировали распределение данных на box-plot диаграммах и q-q-plot графиках (для нормального или близкого к нормальному распределения). В исследовании представлены 90-процентные интервалы, удовлетворяющие трем критериям для нормально распределенных данных и двум критериям для ненормально распределенных (при числе наблюдений не менее 23). Значения, входящие в интервалы, не включают выбросы по критерию Тьюки, и на q-q-диаграммах они соответствуют нормальному распределению для параметров с Гауссовым распределением.

Результаты исследования

После проведенной обработки данных в группе молодых половозрелых особей нам удалось установить референсы по некоторым параметрам.

Так, в результате работы установлены следующие референсы для уровня альбумина у молодых половозрелых приматов двух видов (табл. 1).

Также нами установлены референсы для уровня общего холестерина у этой же возрастной группы (табл. 2).

Уровни глюкозы и триглицеридов, выявленные в результате работы, являются высокими

для животных этих видов. Обычно у макак концентрация глюкозы в сыворотке крови noticeably ниже, чем у других лабораторных животных. Однако во время процедуры забора крови высвобождение катехоламинов может привести к высоким концентрациям, что связано с особенностями забора для обезьян вольерного содержания, значительно отличающихся от забора при индивидуальном содержании (Hall,

Табл. 1. Уровень альбумина у двух видов приматов

| Вид | Альбумины, г/л | | n |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|
| | Средние значения Me; Q ₁ – Q ₃ (M±SD); 95% ДИ | Референсы (90%) | |
| Павианы гамадрилы | 37,00 31,70–44,20 | 25–49 | 7 |
| Макаки резус | 40,95 ± 9,28 37,03–44,86 | 27–52 | 4 |

Table 1. Albumin levels in *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*

| Species | Albumin, g/l | | n |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|---|
| | Average values Me; Q ₁ – Q ₃ (M±SD); 95% DI | References (90%) | |
| <i>Papio hamadryas</i> | 37.00 31.70–44.20 | 25–49 | 7 |
| <i>Macaca mulatta</i> | 40.95 ± 9.28 37.03–44.86 | 27–52 | 4 |

Табл. 2. Уровень холестерина у обезьян молодого возраста двух видов

| Вид | Общий холестерин, ммоль/л | | n |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|---|
| | Средние значения Me; Q ₁ – Q ₃ (M±SD); 95% ДИ | Референсы (90%) | |
| Павианы гамадрилы | 2,70 2,40–3,00 | 1,7–4,4 | 7 |
| Макаки резус | 3,42 ± 1,04 2,98–3,86 | 1,5–5,0 | 4 |

Table 2. Cholesterol levels in young *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*

| Species | Total cholesterol, mmol/l | | n |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------|---|
| | Average values Me; Q ₁ – Q ₃ (M±SD); 95% DI | References (90%) | |
| <i>Papio hamadryas</i> | 2.70 2.40–3.00 | 1.7–4.4 | 7 |
| <i>Macaca mulatta</i> | 3.42 ± 1.04 2.98–3.86 | 1.5–5.0 | 4 |

Everds 2003; Kuksova 1972). При продолжении исследования эти результаты могут быть не учтены для референсных значений, но использованы для рекомендаций при ведении экспериментов. Данные представлены в таблице 3.

В результате работы нами установлены референсы для уровня активности аминотрансфераз, представленные в таблице 4.

Среди определяемых нами параметров были и такие, для которых референсы не были

Табл. 3. Уровень глюкозы и триглицеридов у двух видов приматов

| Вид | Глюкоза, ммоль/л Me; Q ₁ – Q ₃ (M±SD); 95% ДИ | Триглицериды, ммоль/л Me; Q ₁ – Q ₃ | n |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---|
| Павианы гамадрилы | 7,90 / 6,65–9,65 5,5–13,5 (90%) | 1,75 0,74–2,57 0,5–3 (90%) | 7 |
| Макаки резус | 5,95 ± 1,49 5,32–6,58 3,9–8,3 (90%) | 2,79 1,24–3,57 0,8–4,4 (90%) | 4 |

Table 3. Glucose and triglyceride levels in *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*

| Species | Glucose, mmol/l Me; Q ₁ – Q ₃ (M±SD); 95% DI | Triglyceride, mmol/l Me; Q ₁ – Q ₃ | n |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---|
| <i>Papio hamadryas</i> | 7.90 / 6.65–9.65 5.5–13.5 (90%) | 1.75 0.74–2.57 0.5–3 (90%) | 7 |
| <i>Macaca mulatta</i> | 5.95 ± 1.49 5.32–6.58 3.9–8.3 (90%) | 2.79 1.24–3.57 0.8–4.4 (90%) | 4 |

Табл. 4. Уровень активности аминотрансфераз у молодых макак резусов и павианов гамадрилов

| Вид | | АЛТ, ед/л | АСТ, ед/л | n |
|-------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----|
| Павианы гамадрилы | Me; Q ₁ – Q ₃ | 31,80 23,35–43,00 | 51,90 42,10–61,65 | 27 |
| | Референсы | до 66,5 (95%) | до 76,1 (95%) | |
| Макаки резус | Me; Q ₁ – Q ₃ | 38,42 20,85–57,00 | 46,30 31,60–55,90 | 24 |
| | Референсы | до 74,6 (95%) | до 62,5 (95%) | |

Table 4. Aminotransferase activity level in young *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas*

| Species | | ALT, units/l | AST, units/l | n |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----|
| <i>Papio hamadryas</i> | Me; Q ₁ – Q ₃ | 31.80 23.35–43.00 | 51.90 42.10–61.65 | 27 |
| | References | up to 66.5 (95%) | up to 76.1 (95%) | |
| <i>Macaca mulatta</i> | Me; Q ₁ – Q ₃ | 38.42 20.85–57.00 | 46.30 31.60–55.90 | 24 |
| | References | up to 74.6 (95%) | up to 62.5 (95%) | |

установлены, однако была дана оценка в сравнительно-возрастном аспекте (рис. 1). Так, при оценке уровня общего белка в группе павианов мы наблюдаем тенденцию к повышению с возрастом, однако не видим нормального распределения показателей ($p = 0,120$), что свидетельствует о необходимости увеличения числа наблюдений (используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса). В то время как у макак резусов при анализе в возрастном аспекте были выявлены достоверные отличия ($p = 0,037$), в группе приматов зрелого возраста — наиболее высокие показатели (используемый метод: F-критерий Фишера).

При сравнении во внутривидовом и межвозрастном аспекте уровня альбумина у павианов гамадрил и макак резусов мы наблюдаем тенденцию к снижению данного параметра без особенностей (при отличном от нормального распределении данных (рис. 2)). Возможно, такая картина связана либо с возрастными особенностями обезьян, либо является результатом нескольких факторов, например, неполноценного питания или воспалительных

процессов, приводящих к признакам расстройства желудочно-кишечного тракта, следовательно, также свидетельствует о необходимости увеличения числа наблюдений.

При сравнении данных общего холестерина у обезьян двух видов мы видим, что также характерны тенденции, требующие подтверждения в дальнейших исследованиях (рис. 3).

Как видно из рисунков, статистически значимые возрастные различия у двух видов обезьян отсутствуют. У макак резусов не наблюдается тенденции к росту уровня холестерина с возрастом, есть лишь небольшие отличия, в то время как у павианов гамадрил особи зрелого возраста отличаются, как правило, более высокими значениями. Кроме того, можно наблюдать, что размах значений с возрастом растет у обоих видов обезьян.

При анализе данных общего билирубина в возрастном аспекте в группе особей зрелого возраста у макак резусов, в отличие от павианов гамадрил, были установлены статистически значимые различия — $p < 0,001$ (используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса) (рис. 4).

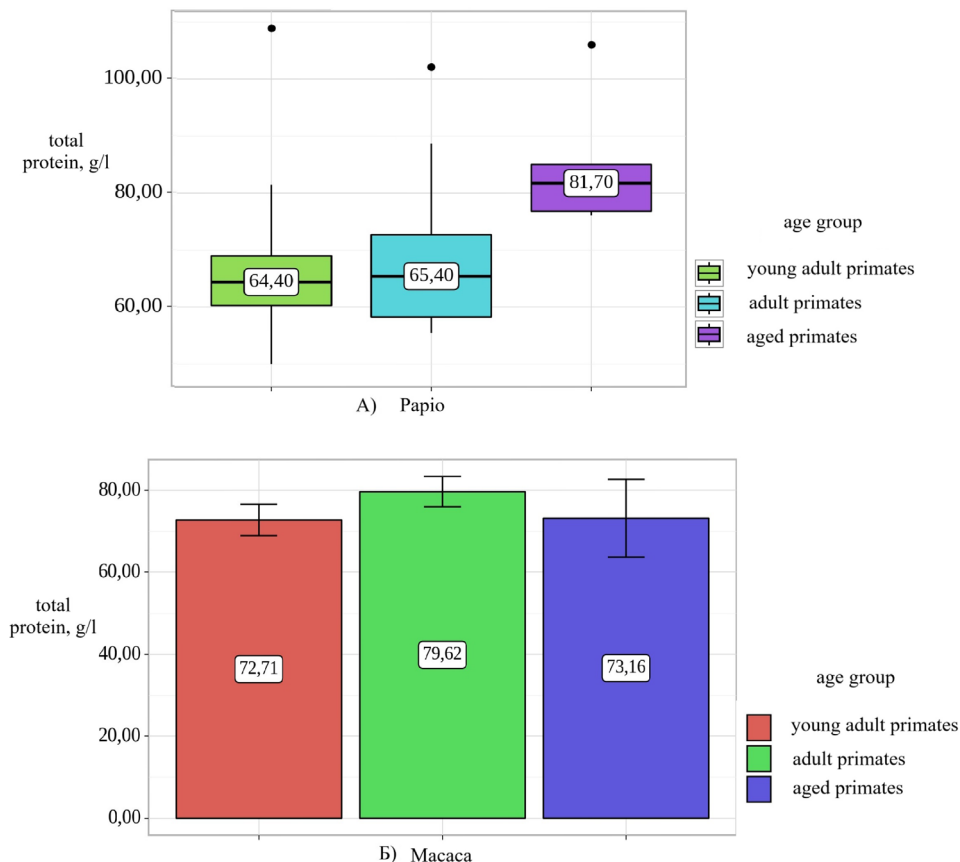


Рис. 1. Показатели общего белка у обезьян видов *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas* в сравнительно-возрастном аспекте (box-plot)

Fig. 1. Serum total protein concentrations in *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas* across age groups. Data are presented as box plots

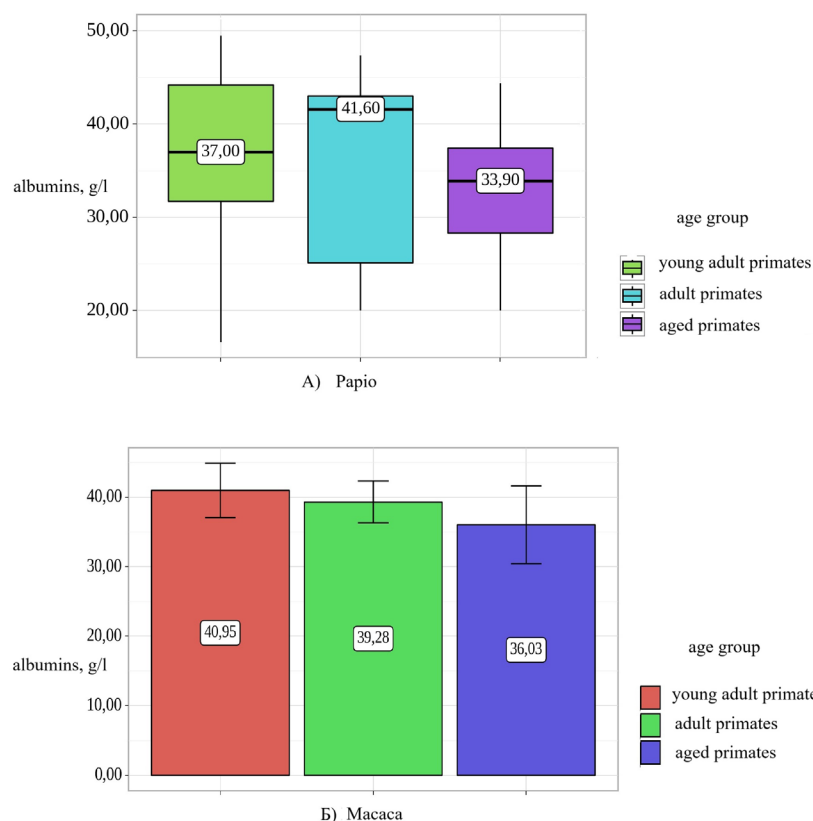


Рис. 2. Уровень альбуминов у обезьян видов *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas* в возрастном аспекте (box-plot)

Fig. 2. Serum albumin concentrations in *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas* across age groups. Data are presented as box plots

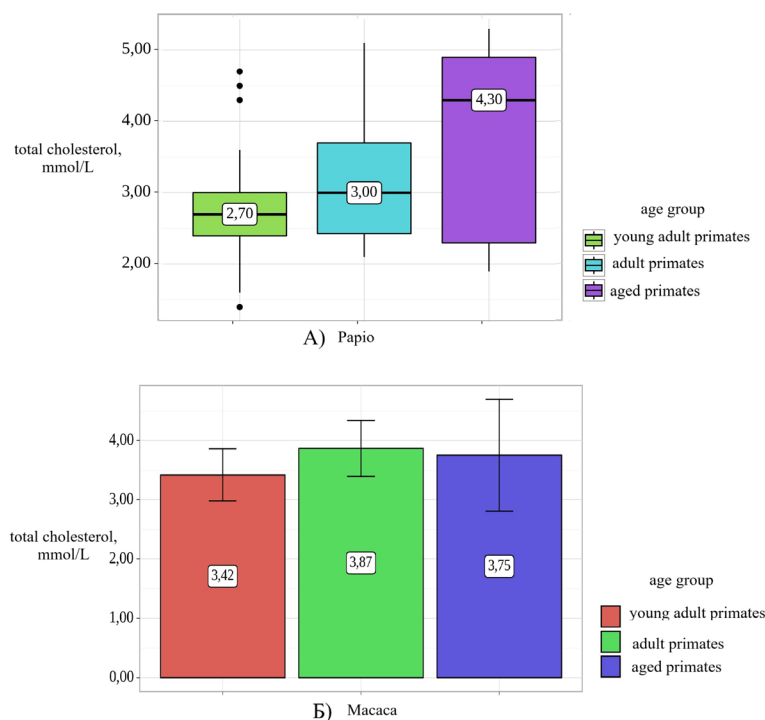


Рис. 3. Показатели общего холестерина обезьян видов *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas* в возрастном аспекте (box-plot)

Fig. 3. Serum cholesterol concentrations in *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas* across age groups. Data are presented as box plots

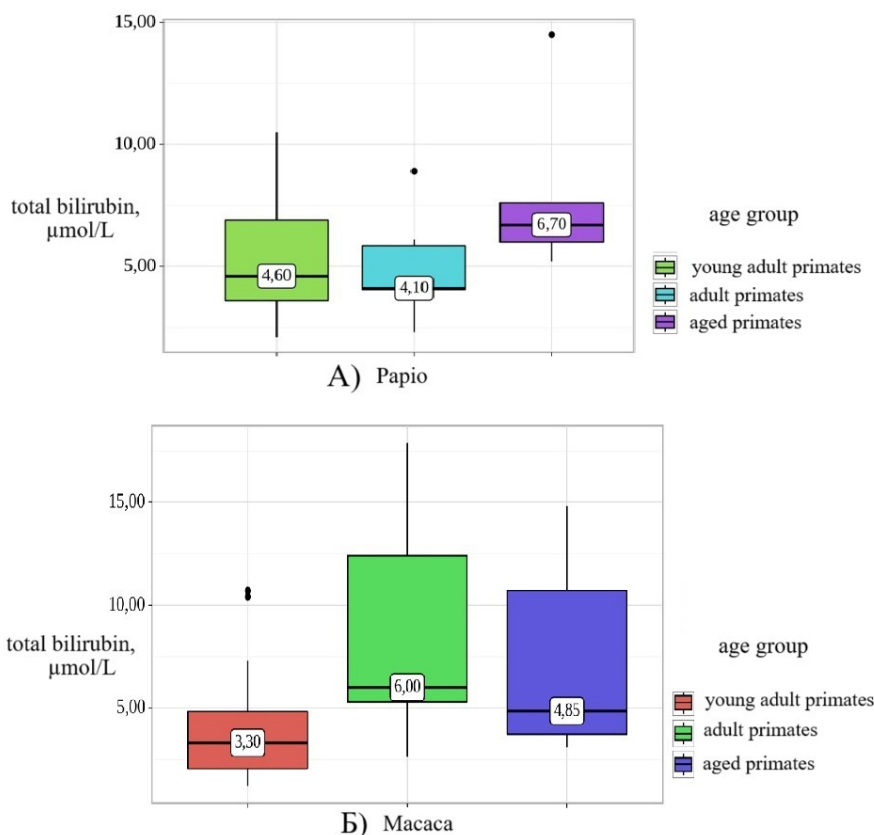


Рис. 4. Сравнительный анализ уровня общего билирубина у обезьян видов *Macaca mulatta* и *Papio hamadryas* в зависимости от возрастной категории ($p < 0,001$)

Fig. 4. Serum bilirubin concentrations in *Macaca mulatta* and *Papio hamadryas* across age groups ($p < 0.001$)

Обсуждение

Основная цель нашей работы заключалась в установлении биохимических референсов у двух видов приматов. Установлены референсы по некоторым параметрам: альбумины, холестерин, аминотрансферазы. Был проведен анализ показателей в соответствии с возрастной группой. Обнаружены некоторые возрастные особенности, выраженные в тенденциях к повышению или понижению некоторых биохимических показателей, а также выявлены статистически значимые различия уровня общего белка и билирубина у макак резусов в сравнительно-возрастном аспекте. Полученные данные также подтверждают значение возраста при оценке некоторых биохимических показателей у приматов. Высокие значения глюкозы и триглицеридов в условиях вольерного содержания приматов свидетельствуют о важности индивидуального содержания животных при проведении экспериментов, ориентированных на уровень этих параметров. Несмотря на отсутствие клинических проявлений, необходима более широкая выборка обезьян для оценки частоты встречаемости значений данных параметров,

чтобы на основе этого сделать предположение о возможном субклиническом течении патологических процессов.

Статистический подход, который был использован в работе, является нестандартным, но применим, поскольку достаточно широко описывает нормативы. Для дальнейших исследований следует рассмотреть возможность расширения выборки, включив различные виды.

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 проводили в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными.

Ethics Approval

Experiments with animals were carried out in accordance with international recommendations for conducting biomedical research with laboratory animals.

Вклад авторов

а. Ахуба Лариса Отаровна — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста;

б. Добаджян Нвард Вардановна — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

в. Джинджолия Валерий Гарикович — статистическая обработка;

г. Миквабия Зураб Ясонович — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Author Contributions

a. Larisa O. Akhuba — study concept and design, manuscript drafting and critical revision;

b. Nvard V. Dobadzhyan — study concept and design, data collection and processing, manuscript drafting;

c. Valeriy G. Dzhindzholiya — statistical data processing;

d. Zurab Ya. Mikvabiya — study concept and design, critical revision.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллегам ГНУ «ИЭПит АНА» за оказанную помощь при проведении данного исследования и редактировании материала.

Acknowledgements

The authors extend their gratitude to colleagues at the Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia for their valuable assistance in conducting this study and for their contributions to manuscript preparation.

References

- Choi, K., Chang, J., Lee, M.-J. et al. (2016) Reference values of hematology, biochemistry, and blood type in cynomolgus monkeys from Cambodia origin. *Laboratory Animal Research*, vol. 32, no. 1, pp. 46–55. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.1.46> (In English)
- Chuguev, Yu. P., Chalyan, V. G., Mejshvili, N. V., Chugueva, I. I. (2016) Biokhimicheskie pokazateli syvorotki krovi samtsov makak-rezususov v zavisimosti ot dlitel'nosti individual'nogo soderzhaniya [Serum chemistry in male rhesus monkeys by individual exposure]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 162, no. 9, pp. 378–381. (In Russian)
- Hall, R. L., Everds, N. E. (2003) Factors affecting the interpretation of canine and nonhuman primate clinical pathology. *Toxicologic Pathology*, vol. 31, suppl. 1, pp. 6–10. <https://doi.org/10.1080/01926230390174878> (In English)
- Harewood, W. J., Gillin, A., Hennessy, A. et al. (1999) Biochemistry and haematology values for the baboon (*Papio hamadryas*): The effects of sex, growth, development and age. *Journal of Medical Primatology*, vol. 28, no. 1, pp. 19–31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.1999.tb00085.x> (In English)
- Koo, B.-S., Lee, D.-H., Kang, P. et al. (2019) Reference values of hematological and biochemical parameters in young-adult cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) and rhesus monkey (*Macaca mulatta*) anesthetized with ketamine hydrochloride. *Laboratory Animal Research*, vol. 35, no. 1, article 7. <https://doi.org/10.1186/s42826-019-0006-0> (In English)
- Kuksova, M. I. (1972) *Krovotvornaya sistema obez'yan v norme i pri patologii [The hematopoietic system of monkeys is normal and pathological]*. Moscow: Meditsina Publ., 128 p. (In Russian)
- Lapin, B. A., Dzhikidze, E. K., Fridman, E. P. (1987) *Rukovodstvo po meditsinskoj primatologii [Manual of medical primatology]*. Moscow: Meditsina Publ., 188 p. (In Russian)
- Matsumoto, K., Akagi, H., Ochiai, T. et al. (1980) Comparative blood values of *Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*. *Experimental Animals*, vol. 29, no. 3, pp. 335–340. PMID: 7408968 (In English)
- Matua, A. Z. (2010) *Sravnitel'no-vozrastnye aspekty immunnogo statusa nizshikh obez'yan (makak rezususov i pavianov gamadrylov) [Age-relative aspects of the immune status of lower monkeys (rhesus monkeys and hamadryl baboons)]*. PhD dissertation (Biology). Saint Petersburg, Saint Petersburg State University, 148 p. (In Russian)
- Park, H.-K., Cho, J.-W., Lee, B.-S. et al. (2016) Reference values of clinical pathology parameters in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) used in preclinical studies. *Laboratory Animal Research*, vol. 32, no. 2, pp. 79–86. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.79> (In English)
- Wang, H., Niu, Y. Y., Si, W. et al. (2012) Reference data of clinical chemistry, haematology and blood coagulation parameters in juvenile cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Veterinarni Medicina*, vol. 57, no. 5, pp. 233–238. (In English)
- Yu, W., Hao, X., Yang, F. et al. (2019) Hematological and biochemical parameters for Chinese rhesus macaque. *PLoS One*, vol. 14, no. 9, article e0222338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222338> (In English)