



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 № 3 2025

Vol. 6 No. 3 2025



1797

Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена
Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук
Herzen State Pedagogical University of Russia
Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences

ISSN 2687-1270 (online)
intphysiology.ru
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3>
2025. Том 6, № 3
2025. Vol. 6, no. 3

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. Джебцова (Братислава, Словакия)
Н. А. Дюжикова (Санкт-Петербург, Россия)
Д. Зелена (Печ, Венгрия)
В. А. Кашкин (Санкт-Петербург, Россия)
Б. Мачадо (Сан-Паулу, Бразилия)
Е. Н. Михайлов (Санкт-Петербург, Россия)
М. П. Мошкин (Новосибирск, Россия)
П. Е. Мусиенко (Санкт-Петербург, Россия)
М. Покорский (Варшава, Польша)
Е. А. Рыбникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ш. Сабо (Ирвайн, США)
С. В. Саранцева (Санкт-Петербург, Россия)
К. Такеучи (Киото, Япония)
И. Таше (Лос-Анджелес, США)
П. Фердинанди (Сегед, Венгрия)
Ж. Хельешь (Печ, Венгрия)
Ю. Е. Шелепин (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial Board

Vyacheslav G. Alexandrov (St Petersburg, Russia)
Nadezhda M. Bazhan (Novosibirsk, Russia)
Bruno Bonaz (Grenoble, France)
Lyudmila B. Buravkova (Moscow, Russia)
Timur D. Vlasov (St Petersburg, Russia)
Jackie Wood (Columbus, USA)
Natalia V. Gulyaeva (Moscow, Russia)
Daniela Jezova (Bratislava, Slovakia)
Natalya A. Duzhikova (St Petersburg, Russia)
Dora Zelena (Pécs, Hungary)
Vladimir A. Kashkin (St Petersburg, Russia)
Benedito Machado (São Paulo, Brazil)
Evgeny N. Mikhaylov (St Petersburg, Russia)
Mikhail P. Moshkin (Novosibirsk, Russia)
Pavel E. Musienko (St Petersburg, Russia)
Mieczysław Pokorski (Warsaw, Poland)
Elena A. Rybnikova (St Petersburg, Russia)
Sandor Szabo (Irvine, USA)
Svetlana V. Sarantseva (St Petersburg, Russia)
Koji Takeuchi (Kyoto, Japan)
Yvette Taché (Los Angeles, USA)
Peter Ferdinandy (Szeged, Hungary)
Zsuzsanna Helyes (Pécs, Hungary)
Yuri E. Shelepin (St Petersburg, Russia)

Издательство РГПУ им. А. И. Герцена
191186, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48
E-mail: izdat@herzen.spb.ru
Телефон: +7 (812) 312-17-41

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

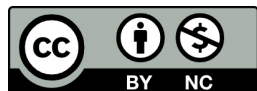
Объем 14,6 Мб
Подписано к использованию 21.11.2025

Published at 21.11.2025

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 *Г. А. Янковская*
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	224
Обзоры	226
<i>Сайфитдинова А. Ф.</i> Уязвимость онтогенеза человека	226
<i>Москалев А. В., Апчел В. Я., Никитина Е. А.</i> Дифференцировка и функции CD4 ⁺ эффекторных Т-клеток	239
<i>Кубряк О. В.</i> Тест Ромберга на стабиллоплатформе	252
<i>Сиваченко И. Б., Любашина О. А.</i> Новые подходы к средствам и методикам оценки функционального состояния	268
<i>Жукова А. А., Митрюшкина Д. К., Киселева М. Н., Маметьева П. А.</i> Гуморальные факторы врожденного иммунитета рыб	279
Экспериментальные статьи	295
<i>Лукина Е. А., Муровец В. О.</i> Вкусовая чувствительность к сладкому у мышей с наследственной гипергликемией	295
<i>Сосин Д. В., Удовенко А. А., Шестакова В. Н., Глущенко В. А.</i> Особенности функциональных и адаптивных резервов нервной и сердечно-сосудистой систем у детей 7–11 лет из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию ...	307
<i>Хорунжий Г. Д., Егорова М. А.</i> Об упорядоченности временной структуры спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры мыши	321
<i>Чалисова Н. И., Иванова П. Н., Егозова Е. С., Никитина Е. А.</i> Стимулирующее влияние пептидов на органы дыхательной системы крыс	329
<i>Туманова Т. С., Рыбакова Г. И., Александров В. Г.</i> Влияние контролируемой кровопотери на показатели сердечно-сосудистой системы и барорефлекторную чувствительность анестезированной крысы	338

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	224
Reviews	226
<i>Saifitdinova A. F.</i> Vulnerability of human ontogenesis	226
<i>Moskalev A. V., Apchel V. Ya., Nikitina E. A.</i> Differentiation and functions of CD4 ⁺ effector T cells	239
<i>Kubryak O. V.</i> Romberg test on a stabilometric platform	252
<i>Sivachenko I. B., Lyubashina O. A.</i> New approaches to methods and tools for assessing functional state	268
<i>Zhukova A. A., Mitryushkina D. K., Kiseleva M. N., Mameteva P. A.</i> Humoral factors of innate immunity in fish	279
Experimental articles	295
<i>Lukina E. A., Murovets V. O.</i> Taste perception of sweetness in mice with hereditary hyperglycemia	295
<i>Sosin D. V., Udovenko A. A., Shestakova V. N., Glushchenko V. A.</i> Functional and adaptive reserves in the nervous and cardiovascular systems of children aged 7–11 years from social care institutions with a history of chronic intrauterine hypoxia	307
<i>Khorunzhii G. D., Egorova M. A.</i> On the ordered temporal structure of spontaneous activity in single neurons of the mouse auditory cortex	321
<i>Chalisova N. I., Ivanova P. N., Egozova E. S., Nikitina E. A.</i> Stimulatory effect of peptides on the rat respiratory system	329
<i>Tumanova T. S., Rybakova G. I., Aleksandrov V. G.</i> Effects of controlled blood loss on cardiovascular system indices and baroreflex sensitivity in anesthetized rat	338

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами третий в 2025 году номер журнала «Интегративная физиология», нацеленного на привлечение внимания к проблеме целостности живого организма.

Развитие концепции интегративной физиологии направлено на понимание, каким образом каждый компонент организма работает как часть, интегрированная в функционирование целостного организма, что необходимо для прорыва в генерации новых физиологических знаний. Эта логика прослеживается в исследованиях, представленных в третьем номере журнала. Отрадно подчеркнуть наметившуюся тенденцию публикации циклов статей, освещающих важнейшие проблемы физиологии. В данном номере яркими примерами этого являются обзорные статьи, посвящённые оценке регуляции вертикальной позы, а также анализу функционального состояния организма. Кроме того, вниманию читателей представлены обзоры, посвящённые критическим периодам в развитии человеческого организма и защите репродуктивного здоровья населения, а также механизмам Т-клеточного иммунитета. Экспериментальные статьи номера освещают различные аспекты интегративной деятельности организма, которые могут представлять интерес не только с точки зрения новых фундаментальных знаний, но также в свете их практического применения. Здесь важно подчеркнуть широту спектра представленных исследований в различных областях физиологической науки — от сенсорной (вкусная и слуховая чувствительность) до висцеральной (функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой систем), что крайне важно с позиций интегративной физиологии. Отдельного внимания заслуживают исследования иммунитета рыб, имеющие ценность не только для эволюционной физиологии, но и ключевое значение для успешного развития национальной аквакультуры.

Приветствуя читателей третьего номера журнала «Интегративная физиология», выражаю надежду на получение рукописей, содержащих новые знания о механизмах, координирующих взаимодействие систем организма и обеспечивающих его целостность, стабильность внутренней среды и адаптивные реакции на внешние вызовы.

С благодарностью ко всем, кто сделал реальностью выпуск третьего номера журнала «Интегративная физиология» за 2025 год.

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

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

It is my pleasure to present the third 2025 issue of *Integrative Physiology*, a journal dedicated to advancing the central problem of organismal integrity.

The development of integrative physiology as a discipline is directed toward understanding how individual physiological components function not in isolation, but as integrated parts of a whole organism. This perspective is essential for generating transformative physiological knowledge. The logic of this approach is clearly reflected in the studies comprising this third issue. We are pleased to note an emerging trend of publishing thematic article series that address pivotal issues in physiology. In this issue, salient examples include review articles on the regulation of upright posture and on the assessment of systemic functional state. Furthermore, readers will find reviews examining critical periods in human development, the protection of population reproductive health, and the mechanisms of T-cell immunity.

The experimental articles in this issue cover diverse aspects of organismal integrative activity, offering value both as novel fundamental knowledge and for their potential practical applications. It is important to highlight the broad scope of the physiological research presented, which spans sensory systems — such as taste and auditory sensitivity — to visceral functions, including the respiratory and cardiovascular systems. This breadth is paramount from an integrative physiology standpoint. Particular attention should be drawn to studies on piscine immunity, which provide insights valuable not only for evolutionary physiology but also of critical importance for the successful development of national aquaculture.

In welcoming readers to this third issue of *Integrative Physiology*, I express our anticipation for future manuscripts with new knowledge about the mechanisms coordinating system-level interactions. Such research is fundamental to understanding the maintenance of organismal integrity, homeostasis, and adaptive responses to environmental challenges.

Finally, we extend our sincere gratitude to all who have contributed to making the third 2025 issue of *Integrative Physiology* a reality.

Editor-in-Chief
Ekaterina A. Nikitina



УДК 612.6; 314.3

EDN UZRHZK

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-226-238>

Уязвимость онтогенеза человека

А. Ф. Сайфитдинова ^{1,2}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

² Международный центр репродуктивной медицины,
197350, Россия, Санкт-Петербург, Комендантский пр., д. 53/1

Сведения об авторах

Алсу Фаритовна Сайфитдинова, SPIN-код: 5114-4844, Scopus AuthorID: 6603195889, ResearcherID: C-1104-2011, ORCID: 0000-0002-1221-479X, e-mail: saititdinova@mail.ru

Для цитирования: Сайфитдинова, А. Ф. (2025) Уязвимость онтогенеза человека. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 226–238. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-226-238> EDN UZRHZK

Получена 14 сентября 2025; прошла рецензирование 1 октября 2025; принята 15 октября 2025.

Финансирование: Исследование выполнено за счет внутреннего гранта РГПУ им. А. И. Герцена «Развитие естественно-научных музейных коллекций РГПУ им. А. И. Герцена».

Права: © А. Ф. Сайфитдинова (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Аннотация. Онтогенез — это процесс индивидуального развития организма от момента его зарождения до завершения жизненного цикла, важнейшей составляющей которого является продолжение рода. Он характеризуется наличием стадий, чувствительных к негативному воздействию внешних факторов. Наряду с наследственными факторами негативные внешние воздействия являются существенной составляющей в ряду причин врождённых аномалий развития. До восьмой недели эмбриогенеза происходит закладка основных систем и органов, при этом даже незначительные нарушения программы развития в этот период могут иметь серьёзные последствия для здоровья ребёнка. Описание внутриутробного развития с привязкой к понедельному календарю позволяет связать события раннего эмбриогенеза с принятой в акушерской практике датировкой. Обобщение информации о критических периодах в развитии человеческого организма с акцентом на профилактику патологий развития и размножения направлено на формирование представлений о роли образа жизни человека в закладке основ здоровья будущего поколения. Характеристика основных факторов риска для эмбрионального развития и сохранения фертильности включает описание особенностей их негативного воздействия на онтогенез человека. Представленный в доступной для широкого круга интересующихся материал может быть полезен для развития естественно-научных экспозиций в учебных заведениях. Это будет способствовать защите репродуктивного здоровья населения, а также снижению рисков рождения детей с врождёнными патологиями развития ненаследственной природы.

Ключевые слова: экологические риски эмбриогенеза, критические периоды развития, бесплодие, мутагены, тератогены, эндокринные разрушители

Vulnerability of human ontogenesis

А. Е. Saifitdinova ^{1,2}¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia² International Centre for Reproductive Medicine, 53/1 Komendantskiy Ave., Saint Petersburg 197350, Russia

Authors

Alsu F. Saifitdinova, SPIN: [5114-4844](#), Scopus AuthorID: [6603195889](#), ResearcherID: [C-1104-2011](#), ORCID: [0000-0002-1221-479X](#), e-mail: saifitdinova@mail.ru

For citation: Saifitdinova, A. F. (2025) Vulnerability of human ontogenesis. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 226–238. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-226-238> EDN UZRHZK

Received 14 September 2025; reviewed 1 October 2025; accepted 15 October 2025.

Funding: The research was supported by an internal grant from Herzen University 'Development of natural science museum collections of Herzen State Pedagogical University of Russia'.

Copyright: © A. F. Saifitdinova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Ontogenesis is the process of an organism's individual development from its inception to the completion of its life cycle, the most important component of which is continuation via offspring. It is characterized by stages that are sensitive to the adverse effects of external factors. Alongside hereditary factors, environmental risks constitute a significant component among the causes of developmental defects. Up to the 8th week of embryogenesis, major organ systems are established; even minor disruptions during this period can have serious consequences for postnatal health. Descriptions of intrauterine development linked to a weekly timeline allow the events of early embryogenesis to be correlated with dating conventions used in obstetric practice. This review synthesizes information on critical periods in human development, with an emphasis on the prevention of developmental and reproductive pathologies, to clarify the role of lifestyle factors in establishing the foundations of health for future generations. The characterization of primary risk factors for embryonic development and fertility preservation includes a description of their specific adverse impacts on human ontogeny. The material is presented in a format accessible to a broad audience and may be useful for developing educational exhibitions in schools. Such outreach may contribute to the preservation of population reproductive health and to reducing the incidence of non-hereditary congenital pathologies.

Keywords: ecological risks of embryogenesis, critical periods of development, infertility, mutagens, teratogens, endocrine disruptors

Введение

Несмотря на рост численности населения планеты к концу первой четверти XXI века, наша страна испытывает острый демографический кризис, явившийся следствием влияния множества различных факторов. Одним из основных приоритетов долгосрочной стратегии развития страны заявлено «сбережение народа» и выход из демографической ямы, что было сформулировано в качестве цели национального проекта «Семья», утверждённого Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года». Для решения поставленных задач законодатели предлагают различные стимулирующие программы, а также работают над смещением фокуса системы ценностей у населения с личного на семейное. Однако не меньшее значение имеет повышение грамотности в об-

ласти закономерностей онтогенеза человека и процессов, лежащих в основе репродуктивного здоровья. Такой подход может способствовать снижению репродуктивных потерь, количества новорожденных с врождёнными аномалиями и уменьшению числа пар с нарушением фертильности. Многое уже делается для внедрения в рутинную практику самых современных методов молекулярно-генетического анализа для ранней диагностики бесплодия и выявления носительства наследственных заболеваний в рамках реализации национального проекта «Демография». В то же время этиология врождённых аномалий развития может быть очень разнообразной, только небольшая доля патологий может объясняться генетическими причинами (Xie et al. 2025). Существенный вклад в реализацию программы развития вносят внешние факторы, напрямую зависящие от воздействия окружающей среды. Сегодня это очевидно для специалистов в области эмбриологии,

тератологии, неонатологии и репродуктивной медицины, однако современной доступной литературы и других достоверных источников информации для широкого круга интересующихся, направленной на формирование целостных представлений о закономерностях развития и факторах риска, очень мало. Цель данного обзора состоит в обобщении и доступном изложении фундаментальных аспектов эмбриологии человека и репродуктивной биологии для привлечения внимания к роли ненаследственных факторов в успешности реализации репродуктивной функции, а также в формировании представлений о роли образа жизни в закладке основ здоровья будущего поколения.

Критические периоды развития в онтогенезе человека

Сохранение фертильности и успех в реализации репродуктивной функции, помимо наследственности, во многом зависят от негативного воздействия внешних факторов (Никитин 2008). Наиболее уязвимым в онтогенезе человека является период раннего развития, когда негативные воздействия имеют самые разрушительные последствия (Светлов 1960). Врождённые аномалии, включающие структурные, функциональные, метаболические нарушения, а также отклонения в умственном развитии, являются основной причиной репродуктивных потерь и младенческой смертности (Moore et al. 2020). Хронология внутриутробного периода жизни человека, который включает развитие от момента зачатия до рождения, в настоящее время хорошо описана (Yamada, Takakuwa 2012). Он включает период независимого от материнского организма развития (оплодотворение, доимплантационный период и период имплантации), а также два основных этапа роста и развития эмбриона человека, обеспечиваемых питанием за счёт материнского организма: эмбриональный (зародышевый) и фетальный (плодный). Организм матери и плода в этот период находятся в теснейшей взаимосвязи, что неизбежно определяет ответственность женщины за здоровье ребёнка.

В акушерской практике отдельно выделяют перинатальный период, характеризующийся такой зрелостью плода, которая позволяет ему перейти к независимому существованию и выжить (Kurjak, Chervenak 2006). Период развития от имплантации эмбриона, предшествующий перинатальному периоду, принято называть пренатальным, если связь ребёнка с материнским организмом прервётся в этот период, он не смо-

жет выжить самостоятельно. Пренатальный период характеризуется наибольшими изменениями в анатомическом строении и сопровождается рядом морфогенетических событий, обеспечивающих нормальное развитие и здоровье человека (Moore et al. 2020). Перинатальный период включает часть внутриутробного развития, начиная с 28-й недели, однако совершенствование методов жизнеобеспечения недоношенных детей в последнее время позволяет перенести этот возраст на более ранний срок, до 22–24 недель. В России выхаживание новорождённых с весом от 500 граммов (с 22-й недели беременности) официально началось с 2012 года после развития сети специализированных перинатальных центров. Эти успехи законодательно закреплены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 года № 556 «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при очень преждевременных родах» и определяют следующие критерии: ребёнок считается родившимся (не выкидышем) на сроке с 22 недель, если его масса тела — 500 граммов или больше, или длина тела (рост) — 25 см или больше. До этого момента выхаживание детей с таким экстремально низким весом было возможно только в единичных случаях и не являлось обязательной медицинской практикой для всех. Несмотря на успехи медицины, преждевременные роды всегда несут риски для здоровья ребёнка, поэтому ребёнок, родившийся более чем на три недели раньше срока, считается недоношенным и требует особого внимания (Tyson et al. 2008). В перинатальном периоде в свою очередь выделяют три части: антенатальный период продолжается до родов, интранатальный период включает роды, его продолжительность может быть разной и зависит от многих факторов, а также постнатальный или послеродовой период, включающий первые семь дней внеутробной жизни ребёнка. В педиатрии постнатальный период соответствует раннему неонатальному периоду (168 часов после родов), тогда как этап с 8 по 28 день жизни ребёнка относят к позднему неонатальному периоду развития ребёнка (Kurjak, Chervenak 2006). В практике врачей различных специальностей разные методы периодизации оправданы спецификой работы с матерью и младенцем, однако это может затруднять восприятие целостной информации о развитии, поэтому важно соотносить используемую терминологию с фактическими сроками развития.

Несмотря на то что наиболее уязвимые периоды в онтогенезе человека приходятся на ранний период развития, тем не менее нельзя не осветить

и те этапы, которые могут привести к необратимым нарушениям репродуктивного здоровья и привести к риску не оставить потомства. Для удобства восприятия информации основные этапы нормального онтогенеза человека представлены в хронологическом порядке (табл. 1).

Табл. 1. Индивидуальное развитие человека

Гаметогенез			
Сперматогенез у мужчин	Формирование зрелых мужских половых клеток	70–75 дней	Непосредственно предшествует зачатию
Оогенез у женщин	Формирование зрелых женских половых клеток	На протяжении многих лет	От закладки в эмбриогенезе до оплодотворения
Внутриутробное развитие			
Оплодотворение	Формирование новой генетической индивидуальности	24–30 часов после контакта гамет	Первый день после оплодотворения, по акушерскому календарю начало третьей недели
Доимплантационный этап	Дробление, формирование бластоцисты и её вылупление	4–5 дней	Первая неделя после оплодотворения, по акушерскому календарю третья неделя
Преэмбриональный этап	Имплантация эмбриона	Несколько дней	Вторая неделя после оплодотворения, по акушерскому календарю четвёртая неделя
Ранний эмбриональный этап	Закладка тканей и осевого комплекса (нотогенез) плода или плодов при развитии близнецов, обособление линии первично половых клеток	2 недели	Третья и четвёртая недели после оплодотворения, по акушерскому календарю пятая и шестая недели
Поздний эмбриональный этап	Органогенез, формирование плода, определение признаков пола эмбриона	2 недели	Пятая и шестая недели после оплодотворения, по акушерскому календарю седьмая и восьмая недели
Плодный этап	Функциональное созревание плаценты, поздний гистогенез и органогенез, подготовка плода к самостоятельной жизни	Около 32 недель	По акушерскому календарю с 9 до 40 недели, в том числе период усиленного развития мозга до 22-й недели, окончательная спецификация признаков пола на 22–24-й неделе развития
Внеутробное развитие			
Возраст новорождённости (неонатальный период)	Рождение и физиологическая адаптация	28 дней с момента рождения	4 недели после родов
Младенческий возраст	Период грудного вскармливания	Около одного года	Первый год жизни
Возраст раннего детства	Интенсивное развитие двигательных навыков, социального самосознания и речи	Около 2 лет	Второй и третий год жизни
Возраст позднего детства	Рост и развитие ребёнка	Около 5–8 лет	До препубертатного периода у представителей разного пола, национальности и социально-культурных групп может различаться
Возраст отрочества	Интенсивный рост и развитие организма	Около 3–4 лет	До пубертатного периода в возрасте 12–15 лет
Возраст юношества	Завершение развития и созревания взрослого организма	Около 4–6 лет	В зависимости от пола и индивидуальных особенностей завершается в возрасте 16–21 лет
Возраст зрелости	Взрослый организм, способный к эффективному размножению	До 40 лет в зависимости от возраста	У женщин наступление менопаузы в возрасте около 45 лет, у мужчин в зависимости от физиологических особенностей до 60 лет
Пожилой возраст	Старение систем и органов	10–15 лет	В зависимости от физиологических особенностей до 75 лет
Возраст старости и долгожительства	Поддержание функциональных характеристик систем и органов	Зависит от индивидуальных особенностей организма	Может достигать 90–100-летнего возраста и более

Table 1. Stages of human ontogeny

Gametogenesis			
Spermatogenesis in males	Formation of mature male gametes	~ 70–75 days	Immediately precedes conception
Oogenesis in females	Formation of mature female gametes	Years, from fetal life onward	Initiated during fetal development; concludes at fertilization
Intrauterine development			
Fertilization	Formation of a novel genetic identity	24–30 hours post-conception	Day 1 post-fertilization; obstetric week 3
Preimplantation stage	Cleavage, blastocyst formation, and hatching	4–5 days	Week 1 post-fertilization; obstetric week 3
Pre-embryonic stage	Embryo implantation	~2 days	Week 2 post-fertilization; obstetric week 4
Early embryonic stage	Tissue layer formation and axial complex establishment (notogenesis) in fetus or fetuses in case of twins, germline cell specification	2 weeks	Weeks 3–4 post-fertilization; obstetric weeks 5–6
Late embryonic stage	Organogenesis, fetal folding, and embryonic sex determination	2 weeks	Weeks 5–6 post-fertilization; obstetric weeks 7–8
Fetal stage	Placental maturation, late histogenesis and organogenesis, fetal preparation for extrauterine life	~32 weeks	Obstetric weeks 9–40. Includes a period of intensive brain development up to ~22 weeks. Final specification of sexual characteristics occurs at ~22–24 weeks.
Extrauterine development			
Neonatal period	Birth and physiological adaptation	First 28 days postpartum	4 weeks postpartum
Infancy	Lactation period	~1 year	First year of life
Toddler period	Intensive development of motor skills, social awareness and language	~2 years	Ages 1–3 years
Childhood	Growth and development	~5–8 years	Pre-pubertal; timing varies by sex, ethnicity, and socio-cultural group
Adolescence	Intensive somatic growth and development	~4 years	Pre-pubescent, typically ages ~12–15 years
Youth	Completion of puberty and maturation of the adult organism	~4–6 years	Ends between ages 16–21, depending on sex and individual factors
Adulthood	Period of peak reproductive capability	Up to ~40 years	In females, menopause occurs ~45 years; male fertility can extend to ~60 years depending on physiology
Old age	Senescence of systems and organs	10–15 years	Typically, up to ~75 years, depending on physiological characteristics
Longevity	Maintenance of core systemic functions	Variable	Can extend to 90–100 years or more, depending on individual factors

Основные этапы внутриутробного развития человека

В специализированной литературе основные стадии внутриутробного развития человека описаны, с одной стороны, эмбриологами, акцентирующими внимание на сходстве и различиях эмбриогенеза человека с развитием других

представителей позвоночных и ведущих отсчёт времени непосредственно от момента взаимодействия гамет, а с другой стороны, врачами акушерами, сопровождающими беременность и фиксирующими события на временной шкале, отталкиваясь от единственного пригодного для документации события: первого дня последней перед наступлением беременности менструации,

так как зафиксировать точную дату оплодотворения в естественных условиях у человека не представляется возможным. Поэтому срок беременности по акушерскому календарю составляет около 40 недель, а по биологическому — 38 недель (рис. 1). Для описания этапов индивидуального развития использована традиционная для врачей периодизация онтогенеза человека (Мильто и др. 2019), а стадии эмбриогенеза приведены

по классическому учебнику по эмбриологии человека Брюса Карлсона (Carlson 2018). Антропометрические характеристики приведены на основании данных крупнейшей в мире коллекции института Карнеги (США), которая основывается на работах Джорджа Стритера (George Linus Streeter) (O’Rahilly, Müller 1987), а также коллекции Киотского университета (Япония) (Yamada, Takakuwa 2012).

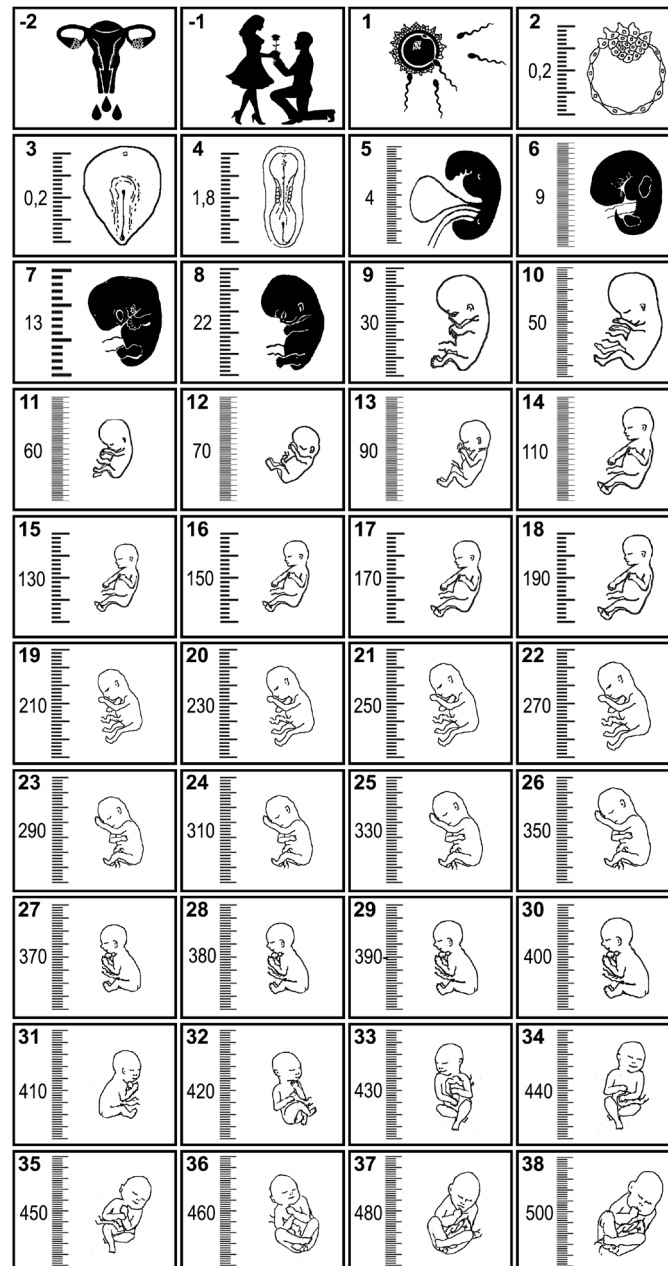


Рис. 1. Развитие эмбриона человека по неделям с указанием ориентировочной длины тела в миллиметрах, в эмбриональный период длина соответствует протяжённости кранио-каудальной оси, в плодный период длина тела приведена с учётом длины нижних конечностей. До восьмой недели эмбриогенеза негативные воздействия внешних факторов вызывают самые тяжёлые врождённые аномалии развития

Fig. 1. Human embryonic development by week, with estimated body length in millimeters. For the embryonic period, the size corresponds to the crown-rump length; for the fetal period, body length is provided inclusive of the hind limbs. Negative impacts from external factors cause the most severe congenital malformations prior to the 8th week of embryogenesis. At later stages, adverse influences affect individual systems and organs

Критические периоды индивидуального развития человека

В развитии организма человека существуют уязвимые этапы, нарушение прохождения которых может иметь необратимые последствия для успешной реализации программы развития. Определение этих этапов и соотнесение их со сроками прохождения беременности стало важным шагом в снижении рисков невынашивания и рождения детей с врождёнными аномалиями развития.

Конец XIX века ознаменовался бурным развитием экспериментальной эмбриологии, что позволило, опираясь на работы на модельных объектах, установить закономерности онтогенеза многоклеточных организмов. В начале XX века в работе Чарльза Стокарда (Charles Rupert Stockard) о нарушениях развития у близнецов впервые в приложении к описанию эмбриогенеза человека было использовано понятие о критических периодах, когда, по его мнению, происходило нарушение координации процессов развития, приводящее к развитию патологий (Stockard 1921). Павел Григорьевич Светлов уточнил представления о критических периодах и заложил основы для систематического исследования экологических рисков эмбриогенеза, он рассматривал уязвимые этапы развития с точки зрения повышения чувствительности клеток зародыша к воздействию внешних повреждающих факторов (Светлов 1960). В настоящее время к ним относят физические, биологические и химические вредные воздействия, а также вредные привычки и нарушение метаболизма матери (Баранов, Айламазян 2007). Наиболее чувствительными к повреждающим воздействиям П. Г. Светлов

определил два периода: имплантационный в конце первой и начале второй недели эмбриогенеза и плацентации в период с третьей по шестую недели эмбриогенеза, когда последствия негативных внешних воздействий имеют самые радикальные последствия для сохранения беременности (Светлов 1960). На более поздних сроках негативные воздействия не всегда приводят к гибели плода, однако они могут приводить к различным врождённым патологиям (Moore et al. 2020). Выделяют четыре клинически значимых типа врождённых аномалий развития:

порок: морфологический дефект органа, части органа или более обширной области тела, возникающий в результате нарушения закладки и развития органов и систем органов;

нарушение: морфологический дефект органа, части органа или более обширной области тела, возникающий в результате нарушения или вмешательства в изначально нормальный процесс развития;

деформация: аномальная форма, очертание или положение части тела, вызванные механическим воздействием в ходе нормального развития;

дисплазия: аномальная дифференцировка тканей и составляющих их клеток.

Рассматривая ключевые этапы эмбрионального развития человека с точки зрения их уязвимости к внутренним и внешним ненаследственным факторам, необходимо обращать внимание на динамику развития тех или иных систем и органов. Это позволяет вычлнить периоды уязвимости к воздействию негативных факторов с рисками развития тяжёлых врождённых патологий и рисками развития нарушений анатомии и физиологии систем и органов (табл. 2).

Табл. 2. Уязвимость систем и органов на ранних этапах развития человека

Мишени негативных воздействий	Период рисков развития тяжёлых патологий	Период рисков развития врождённых аномалий
Центральная нервная система	С 3 по 15 неделю эмбрионального развития формируется нервная система, с 15 по 20 неделю интенсивно растёт головной мозг	С 32 недели эмбрионального развития и до завершения периода новорождённости интенсивно развивается кора головного мозга
Сердце	С 3 по 6 неделю формируется сосудистая система и закладывается сердце	С 7 по 8 неделю происходят основные морфогенетические преобразования сердца плода
Конечности	На 4 и 5 неделях эмбрионального развития происходит закладка почек конечностей, начинается их рост и развитие	С 6 по 8 неделю происходит разметка осей растущих конечностей и анатомическая спецификация их частей
Лицевой скелет	Из парных зачатков жаберных дуг эмбриона формируется на 5 и 6 неделе развития нижняя челюсть и начинается формирование верхней челюсть. На 7 и 8 неделе формируется свод нёба, отделяющий черепную коробку от ротовой полости	Верхняя челюсть завершает развитие к 8 неделе и должна полностью сомкнуться, нёбная пластинка полностью смыкается к концу 9 недели. Глоточные хрящи постепенно замываются и занимают правильное положение в теле плода

Табл. 2. Продолжение

Мишени негативных воздействий	Период рисков развития тяжёлых патологий	Период рисков развития врождённых аномалий
Зубы	В конце 6 недели развития начинается закладка зачатка эмалевых органов, определяется их расположение в пределах челюсти	С 8 недели интенсивно развиваются эмалевые органы молочных зубов. С 20 недели у плода развиваются эмалевые органы постоянных зубов, негативные воздействия на развитие эмали и дентина зубов могут быть оказаны вплоть до их прорезывания
Органы слуха	В середине 4 недели развития закладываются слуховые пузырьки, индуцирующие формирование органов внутреннего и среднего уха, закладка которых завершается к середине 9 недели	Развитие органов слуха продолжается до 16 недели и заканчивается формированием раковины наружного уха. Некоторые дефекты ушной раковины могут быть следствием негативных воздействий на более ранних этапах
Органы зрения	Закладка глазных пузырей начинается в конце 4 недели и заканчивается формированием зачатков зрительного анализатора к концу 8 недели	Интенсивное развитие глаз начинается с 9 недели развития плода до конца периода новорождённости, а близится к завершению только к 2–3 годам
Выделительная система	К концу 5 недели развития завершает формирование урогенитальный синус эмбриона. Закладка выделительной системы завершается к 9 неделе	Тазовые почки формируются только к 20 неделе и до 22 недели совершают ротацию и перемещение в теле плода, эти процессы уязвимы к внешним воздействиям
Половая система	На 5 и 6 неделях клетки надпочечников эмбриона мужского пола генерируют высокую концентрацию тестостерона, что влияет на тип дифференцировки Мюллеровых и Вольфовых протоков, а также урогенитального синуса и гонад, завершающейся к концу 9 недели. С 20 по 24 неделю происходит спецификация внешних признаков пола	К концу 15 недели у эмбрионов женского пола в гонадах начинается формирование половых клеток, которое завершается к 22 неделе. С 25 по 35 неделю завершается формирование половых органов, а у мальчиков под действием активного метаболита андрогенов дигидротестостерона семенники начинают опускаться в мошонку

Table 2. Vulnerability of systems and organs in early human development

Target system / organ	Periods of highest risk for major anomalies	Periods of risk for specific congenital malformations
Central nervous system	Weeks 3–15: neural system formation. Weeks 15–20: intensive brain growth.	From week 32 until the end of the neonatal period: intensive cerebral cortex development.
Heart	Weeks 3–6: vasculogenesis and cardiac development.	Weeks 7–8: major morphogenetic transformations of the fetal heart.
Limbs	Weeks 4–5: limb bud emergence and initial growth.	Weeks 6–8: establishment of limb axes and anatomical specification of parts.
Facial skeleton	Weeks 5–6: formation of the mandible from paired pharyngeal arch rudiments; initiation of maxilla formation. Weeks 7–8: formation of the palatal shelf separating the cranial and oral cavities.	The upper lip completes fusion by week 8. The secondary palate fuses by the end of week 9. Pharyngeal cartilages remodel and assume their final positions.
Teeth	End of week 6: initiation of enamel organ placodes; determination of position within the jaw.	From week 8: intensive development of primary tooth enamel organs. From week 20: development of permanent molar enamel organs. Adverse impacts on enamel/dentin formation can occur until tooth eruption.
Auditory system	Mid-week 4: formation of the otic vesicle, inducing inner/middle ear structures; completed by mid-week 9.	Development continues until week 16, concluding with formation of the external ear. Some auricular defects may result from earlier insults.
Visual system	End of week 4: optic vesicle formation begins, with rudiments of the visual analyzer established by the end of week 8.	Intensive ocular development from week 9 of the fetal period through the neonatal period, largely complete by age 2–3 years.

Target system / organ	Periods of highest risk for major anomalies	Periods of risk for specific congenital malformations
Renal system	End of week 5: completion of the embryonic urogenital sinus. Organogenesis of the excretory system concludes by week 9.	Metanephroi (definitive kidneys) form by ~week 20 and undergo rotation and ascent until ~week 22; these processes are vulnerable to external influences.
Reproductive system	Weeks 5–6: in male embryos, adrenal cells produce high testosterone concentrations, directing differentiation of Müllerian/Wolffian ducts, urogenital sinus, and gonads; complete by end of week 9. Weeks 20–24: specification of external genitalia.	In female embryos, germ cell development in the gonads begins by week 15 and is complete by week 22. Weeks 25–35: final genital maturation. In males, under dihydrotestosterone, testicular descent into the scrotum occurs.

Характеристика негативных внешних наследственных факторов

Негативные влияния таких факторов, как алкогольное и наркотическое отравление, вирусные инфекции или курение, на репродуктивное здоровье и развитие плода известны с незапамятных времён. В то же время широкое внимание общественности к способности некоторых воздействий приводить к развитию тяжёлых пороков (уродств) и гибели зародышей из-за нарушения хода эмбриогенеза получило широкую огласку после трагедии с применением талидомида, который назначали беременным для уменьшения негативных ощущений, вызванных токсикозом (Балахонов 2001). После рождения в начале 60-х годов прошлого столетия в Европе, Австралии и Японии нескольких тысяч детей с нарушениями развития конечностей была изменена система допуска лекарственных препаратов на рынок. В список исследований включили оценку влияния на беременность и риск потенциального тератогенеза (порождения уродств).

Тератогенами называют любые факторы (физические, химические, биологические), способные вызвать врождённые нарушения развития или увеличить частоту их возникновения в популяции (Moore et al. 2020). Влияние неблагоприятных факторов среды на реализацию программы развития зависит от степени воздействия, периода эмбриогенеза, а также наследственных индивидуальных особенностей эмбриона. Некоторые тератогены способны оказывать негативное влияние на наследственную информацию клеток эмбриона в ходе развития, провоцируя мутагенез (появление мутаций в геноме). К таким мутациям относят небольшие изменения в последовательности ДНК (замены, делеции, инсерции), внесение разрывов, приводящих к фрагментации хромосом и хромосомным перестройкам (инверсиям,

транслокациям, образованию маркерных и кольцевых хромосом), а также вмешательство в сегрегацию хромосом, в результате чего в клетках может сформироваться несбалансированный (анеуплоидный) набор (Дурнев, Жанатаев 2022). К мутагенам относят ионизирующее, рентгеновское и ультрафиолетовое облучение, химические вещества, способные нарушать структуру ДНК, органические растворители, продукты нефтехимических производств, органические пластификаторы, деготь, некоторые лекарственные препараты, а также некоторые инфекции (Никитин 2008). Их влияние на гаметы (как женские, так и мужские) может не только снижать фертильность, но и приводит к врождённым наследственным аномалиям развития. Недавно было показано, что компьютерная томография накануне зачатия может оказывать негативное влияние на созревающую яйцеклетку и приводить к повышению риска невынашивания плода и развития врождённых пороков (Simard et al. 2025). В результате влияния мутагенов в ходе беременности в тканях эмбриона развивается соматический мозаицизм, который может приводить к аномалиям развития различной тяжести и заболеваниям с поздней манифестацией (Li et al. 2020). По данным современных исследований 16% мутаций у людей носит соматический характер (Porubsky et al. 2025).

К тератогенам комплексного воздействия, провоцирующим как развитие соматического мутагенеза, так и нарушений эпигенетической информации в клетках эмбриона, относится табачный дым (Одинцова и др. 2018). Однако, несмотря на предостережения, беременные женщины продолжают курить, что является одной из наиболее частых причин рождения детей с такими дефектами, как заячья губа (расщелина верхней челюсти) и волчья пасть (расщелина нёбной пластинки), а также другими более тяжёлыми пороками (Moore et al. 2020).

Многие внешние ненаследственные факторы не оказывают влияния на наследственный аппарат клеток, но нарушают ход программы развития в эмбриогенезе, приводя к различным аномалиям. Именно такое влияние оказывает упомянутый выше талидомид (Балахонов 2001). Одним из наиболее изученных нарушений развития является фетальный алкогольный синдром плода, вызванный употреблением беременной женщиной этилового спирта. Это нарушение является наиболее распространённой в мире причиной задержки умственного развития у детей (Moore et al. 2020). Некоторые лекарственные препараты, такие как аспирин, варфарин, антибиотики, противовирусные препараты, антидепрессанты и психотропные препараты, оказывают негативное воздействие на эмбриогенез, особенно уязвимы к ним ранние стадии развития. В то же время такие антибиотики, как тетрациклин, нарушают закладку зубов и остеогенез и в более позднем периоде развития (Storey 1963). Гормональные препараты и антагонисты гормонов оказывают влияние на развитие центральной нервной системы и дифференцировку урогенитального синуса, на более поздних стадиях развития они могут оказать негативное воздействие на формирование половых признаков. Оказалось, что часто назначаемый для поддержки беременности на ранних сроках препарат дидрогестерон привёл к развитию у мальчиков гипоспадии — врождённой аномалии анатомического строения пениса, при которой отверстие мочеиспускательного канала находится не на своём месте (Henry et al. 2025). К тератогенам относят и некоторые жирорастворимые витамины, в частности витамин А (ретинол и его провитамины) может провоцировать развитие тяжёлых врождённых пороков (Moore et al. 2020). В то же время дефицит некоторых веществ также опасен для эмбриона, особенно выраженное негативное воздействие на эмбриогенез оказывает дефицит фолиевой кислоты, который приводит к нарушениям закрытия нервной трубки, а также дефицит йода и гормонов щитовидной железы, что влечёт за собой нарушения ментального развития (Moore et al. 2020). Хотя для многих лекарственных препаратов есть достоверные заключения об отсутствии тератогенных свойств, тем не менее беременным стоит избегать приёма любых лекарственных препаратов в течение первого триместра, если для этого нет веских медицинских показаний (Никитин 2008).

Опасное влияние на развитие оказывает гипоксия, которая может быть следствием нарушения развития плаценты и формирования

фетоплацентарного комплекса, а также нарушения работы системы кровообращения матери. Именно гипоксия вследствие тромбоза плаценты под влиянием коронавирусной инфекции стала одной из причин высокой смертности среди беременных и рисков для здоровья новорождённых во время пандемии КОВИД 19 (Machluf et al. 2021).

Ксенобиотики с гормоноподобным действием и гормональные препараты могут не только влиять на морфогенез, но и приводить к порокам развития половой системы ребёнка, что в будущем скажется на его репродуктивном здоровье. Химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы, часто объединяют понятием эндокринные разрушители. К таким веществам относят пластификаторы, предшественники для синтеза полимеров, отдельные лекарственные препараты, некоторые фунгициды и пестициды, в том числе биологически активные метаболиты (Никитин 2008). Их негативное воздействие часто определяется способностью к нарушению биохимических и сигнальных реакций на клеточном уровне, в том числе связанных с синтезом стероидных гормонов (Kjeldsen et al. 2013). Некоторые антидепрессанты, такие как флуоксетин, оказывают негативное воздействие на овогенез и фертильность млекопитающих (Tkachenko et al. 2025). У взрослых людей эти вещества могут стать причиной бесплодия.

Заключение

Индивидуальное развитие организма включает в себя все морфологические, биохимические и физиологические изменения от момента зарождения до конца жизни, причём половое созревание и способность к размножению являются важнейшими компонентами онтогенеза, обеспечивающими преемственность поколений и непрерывность жизни. Забота о сохранении репродуктивного здоровья должна находиться в тесной взаимосвязи со стремлением к развитию гармоничной личности. Уязвимость гаметогенеза не уступает по значимости рискам аномалий развития в антенатальном периоде. Обобщение информации о критических периодах в развитии человеческого организма позволяет сформировать целостное представление о процессах эмбриогенеза и основных уязвимостях в раннем онтогенезе, не зависящих от наследственных факторов. Это способствует развитию здорового отношения к беременности и ответственности за здоровье детей.

Материал может быть использован для представления на базе естественно-научных музейных коллекций в учебных заведениях различного уровня. Широкое распространение таких знаний вкупе с реализацией мер по выходу из демографической ямы позволит сохранить репродуктивное здоровье населения и снизить риски рождения детей с врожденными патологиями развития.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Благодарности

Автор благодарит Е. А. Никитину за обсуждение рукописи.

Acknowledgements

The author thanks E. A. Nikitina for her discussion of the manuscript.

Литература

- Балахонов, А. В. (2001) *Ошибки развития*. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 288 с.
- Баранов, В. С., Айламазян, Э. К. (2007) Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика. *Журнал акушерства и женских болезней*, т. 56, № 1, с. 3–10.
- Дурнев, А. Д., Жанатаев, А. К. (2022) Актуальные аспекты генетической токсикологии лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*, т. 12, № 1, с. 90–109. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-90-109>
- Мильто, И. В., Иванова, В. В., Геренг, Е. А. и др. (2019) *Лекции по общей эмбриологии человека*. Томск: Изд-во Сибирского государственного медицинского университета, 112 с.
- Никитин, А. И. (2008) *Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями)*. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 236 с.
- Одинцова, В. В., Сайфитдинова, А. Ф., Наумова, О. Ю. (2018) Курение матери и нарушения метилирования ДНК у детей на ранних стадиях развития. *Акушерство и гинекология*, № 9, с. 5–12. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.5-12>
- Светлов, П. Г. (1960) Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез. В кн.: Ю. И. Полянский (ред.). *Вопросы цитологии и общей физиологии*. М.; Л.: АН СССР, с. 263–285.
- Carlson, B. M. (2018) *Human embryology and developmental biology*. 6th ed. Missouri: Elsevier Publ., 529 p.
- Henry, A., Santulli, P., Bourdon, M. et al. (2025) Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase). *Human Reproduction Open*, vol. 2025, no. 1, article hoae072. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae072>
- Kjeldsen, L. S., Ghisari, M., Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2013) Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 272, no. 2, pp. 453–464. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.06.028>
- Kurjak, A., Chervenak, F. A. (2006) *Textbook of Perinatal Medicine*. 2nd ed. London: CRC Press Publ., 2304 p.
- Li, X., Hao, Y., Elshewy, N. et al. (2020) The mechanisms and clinical application of mosaicism in preimplantation embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 37, pp. 497–508. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01656-x>
- Machluf, Y., Rosenfeld, S., Ben Shlomo, I. et al. (2021) The misattributed and silent causes of poor COVID-19 outcomes among pregnant women. *Frontiers in Medicine*, vol. 8, article 745797. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745797>
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., Torchia, M. G. (2020) *Before we are born: Essentials of embryology and birth defects*. 10th ed. Edinburgh: Elsevier Publ., 334 p.
- O’Rahilly, R., Müller, F. (1987) *Developmental Stages in Human Embryos: Including a Revision of Streeter’s “Horizons” and a Survey of the Carnegie Collection*. Washington: Carnegie Institution of Washington Publ., 306 p.
- Porubsky, D., Dashnow, H., Sasani, T. A. et al. (2025) Human de novo mutation rates from a four-generation pedigree reference. *Nature*, vol. 643, pp. 427–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08922-2>
- Simard, C., Fu, L., Odugbemi, T. et al. (2025) Exposure to computed tomography before pregnancy and risk for pregnancy loss and congenital anomalies: a population-based cohort study. *Annals of International Medicine*, vol. 178, no. 11, pp. 1539–1548. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-03479>
- Stockard, C. R. (1921) Developmental rate and structural expression an experimental study of twins, double monsters and single deformities, and interaction among embryonic organs during their origin and development. *American Journal of Anatomy*, vol. 28, no. 2, pp. 115–277. <https://doi.org/10.1002/aja.1000280202>

- Storey, E. (1963) Tetracycline antibiotics and their effects on calcified and non-calcified tissues. *Australasian Annals of Medicine*, vol. 12, no. 4, pp. 325–332. <https://doi.org/10.1111/imj.1963.12.4.325>
- Tkachenko, M. D., Alyoshina, N. M., Nikishina, Yu. O. et al. (2025) Impact of chronic fluoxetine exposure on oocyte development and reproductive outcomes in a mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 10, article 4858. <https://doi.org/10.3390/ijms26104858>
- Tyson, J. E., Parikh, N. A., Langer, J. et al. (2008) Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age. *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 16, pp. 1672–1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073059>
- Xie, X., Pei, J., Zhang, L. et al. (2025) Global birth prevalence of major congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, vol. 25, article 449. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21642-6>
- Yamada, S., Takakuwa, T. (2012) Introduction — developmental overview of the human embryo. In: S. Yamada, T. Takakuwa (eds.). *The Human Embryo*. London: InTech Publ., pp. 1–20.

References

- Balakhonov, A. V. (2001) *Oshibki razvitiya [Development errors]*. Saint Petersburg: ELBI-SPb Publ., 288 p. (In Russian)
- Baranov, V. S., Ajlamazyan, E. K. (2007) Ekologicheskie i geneticheskie prichiny narusheniya reproduktivnogo zdorov'ya i ikh profilaktika [Ecological genetic causes of human reproduction impairment and their prevention]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej — Journal of obstetrics and women's diseases*, vol. 56, no. 1, pp. 3–10. (In Russian)
- Carlson, B. M. (2018) *Human embryology and developmental biology*. 6th ed. Missouri: Elsevier Publ., 529 p. (In English)
- Durnev, A. D., Zhanataev, A. K. (2022) Aktual'nye aspekty geneticheskoy toksikologii lekarstvennykh sredstv [Relevant aspects of drug genetic toxicology]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv — Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, vol. 12, no. 1, pp. 90–109. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-90-109> (In Russian)
- Henry, A., Santulli, P., Bourdon, M. et al. (2025) Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase). *Human Reproduction Open*, vol. 2025, no. 1, article hoae072. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae072> (In English)
- Kjeldsen, L. S., Ghisari, M., Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2013) Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 272, no. 2, pp. 453–464. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.06.028> (In English)
- Kurjak, A., Chervenak, F. A. (2006) *Textbook of Perinatal Medicine*. 2nd ed. London: CRC Press Publ., 2304 p. (In English)
- Li, X., Hao, Y., Elshewy, N. et al. (2020) The mechanisms and clinical application of mosaicism in preimplantation embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 37, pp. 497–508. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01656-x> (In English)
- Machluf, Y., Rosenfeld, S., Ben Shlomo, I. et al. (2021) The misattributed and silent causes of poor COVID-19 outcomes among pregnant women. *Frontiers in Medicine*, vol. 8, article 745797. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745797> (In English)
- Mil'to, I. V., Ivanova, V. V., Gereng, E. A. et al. (2019) *Lektsii po obshchej embriologii cheloveka [Lectures on general human embryology]*. Tomsk: Siberian State Medical University Publ., 112 p. (In Russian)
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., Torchia, M. G. (2020) *Before we are born: Essentials of embryology and birth defects*. 10th ed. Edinburgh: Elsevier Publ., 334 p. (In English)
- Nikitin, A. I. (2008) *Vrednye faktory sredi i reproduktivnaya sistema cheloveka (otvetstvennost' pered budushchimi pokoleniyami) [Harmful environmental factors and the human reproductive system (responsibility to future generations)]*. Saint Petersburg: ELBI-SPb Publ., 236 p. (In Russian)
- O'Rahilly, R., Müller, F. (1987) *Developmental Stages in Human Embryos: Including a Revision of Streeter's "Horizons" and a Survey of the Carnegie Collection*. Washington: Carnegie Institution of Washington Publ., 306 p. (In English)
- Odintsova, V. V., Sajfitdinova, A. F., Naumova, O. Yu. (2018) Kurenie materi i narusheniya metilirovaniya DNK u detej na rannikh stadiyakh razvitiya [Maternal smoking and DNA methylation disorders in children at early stages of development]. *Akusherstvo i ginekologiya — Obstetrics and Gynecology*, no. 9, pp. 5–12. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.5-12> (In Russian)
- Porubsky, D., Dashnow, H., Sasani, T. A. et al. (2025) Human de novo mutation rates from a four-generation pedigree reference. *Nature*, vol. 643, pp. 427–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08922-2> (In English)
- Simard, C., Fu, L., Odugbemi, T. et al. (2025) Exposure to computed tomography before pregnancy and risk for pregnancy loss and congenital anomalies: a population-based cohort study. *Annals of International Medicine*, vol. 178, no. 11, pp. 1539–1548. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-03479> (In English)

- Stockard, C. R. (1921) Developmental rate and structural expression an experimental study of twins, double monsters and single deformities, and interaction among embryonic organs during their origin and development. *American Journal of Anatomy*, vol. 28, no. 2, pp. 115–277. <https://doi.org/10.1002/aja.1000280202> (In English)
- Storey, E. (1963) Tetracycline antibiotics and their effects on calcified and non-calcified tissues. *Australasian Annals of Medicine*, vol. 12, no. 4, pp. 325–332. <https://doi.org/10.1111/imj.1963.12.4.325> (In English)
- Svetlov, P. G. (1960) Teoriya kriticheskikh periodov razvitiya i ee znachenie dlya ponimaniya printsipov dejstviya sredy na ontogenez [Theory of critical periods of development and its importance for understanding the principles of the action of the environment on ontogenesis]. In: Yu. I. Polyansky (ed.). *Voprosy tsitologii i obshchey fiziologii [Questions of cytology and general physiology]*. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 263–285. (In Russian)
- Tkachenko, M. D., Alyoshina, N. M., Nikishina, Yu. O. et al. (2025) Impact of chronic fluoxetine exposure on oocyte development and reproductive outcomes in a mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 10, article 4858. <https://doi.org/10.3390/ijms26104858> (In English)
- Tyson, J. E., Parikh, N. A., Langer, J. et al. (2008) Intensive care for extreme prematurity — moving beyond gestational age. *The New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 16, pp. 1672–1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073059> (In English)
- Xie, X., Pei, J., Zhang, L. et al. (2025) Global birth prevalence of major congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, vol. 25, article 449. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21642-6> (In English)
- Yamada, S., Takakuwa, T. (2012) Introduction — developmental overview of the human embryo. In: S. Yamada, T. Takakuwa (eds.). *The Human Embryo*. London: InTech Publ., pp. 1–20. (In English)



УДК 571.27

EDN TPXAXE

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-239-251>

Дифференцировка и функции CD4⁺ эффекторных Т-клеток

А. В. Москалев¹, В. Я. Апчел^{1,2}, Е. А. Никитина^{✉2,3}

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

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

³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Александр Витальевич Москалев, SPIN-код: 8227-2647, ORCID: 0000-0002-3403-3850, e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Василий Яковлевич Апчел, SPIN-код: 4978-0785, ResearcherID: E-8190-2019, Scopus AuthorID: 6507529350, ORCID: 0000-0001-7658-4856, e-mail: apchelvyaya@mail.ru

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

Для цитирования: Москалев, А. В., Апчел, В. Я., Никитина, Е. А. (2025) Дифференцировка и функции CD4⁺ эффекторных Т-клеток. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 239–251. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-239-251> EDN TPXAXE

Получена 10 сентября 2025; прошла рецензирование 19 октября 2025; принята 26 октября 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. В. Москалев, В. Я. Апчел, Е. А. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. В обзоре охарактеризованы субпопуляции эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов: Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, фолликулярных Т-лимфоцитов, их биологические особенности, роль транскрипционных факторов и сигнальных путей в созревании и дифференцировке CD4⁺ Т-лимфоцитов. Представлены основные интерлейкины, секретируемые эффекторными CD4⁺ Т-лимфоцитами, а также их роль в развитии противoinфекционного иммунного ответа и возможной иммунологической патологии. Описаны адгезионные молекулы и гуморальные факторы, индуцирующие «интимные» механизмы созревания и дифференцировки популяции эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов. Популяция эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов включает три основные субпопуляции Т-хелперов (Th — помощников): Th1-, Th2- и Th17-типов, которые секретируют различные цитокины. Так, Th1-клетки распознают антигены микробов, попавших в организм фагоцитов, активируют фагоциты для уничтожения микробов. Активация макрофагов Th1-клетками опосредована взаимодействиями IFN γ и CD40L–CD40. Кроме того, Th1-клетки имеют критическое значение в развитии наследственных иммунодефицитов, их сопровождают гомозиготные мутации, влияющие на рецепторы IFN γ , IL-12 и STAT1. Th2-клетки распознают антигены, экспрессируемые внеклеточно паразитирующими микробами, а также аллергены. Созреванию и дифференцировке Th2-клеток способствуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса. Th17 стимулируют активацию нейтрофилов, которые уничтожают внеклеточные бактерии и грибки и поддерживают целостность эпителия. Th17 также могут играть важную роль в предотвращении повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях. Важнейшими сигнальными молекулами и путями, обеспечивающими созреванию и дифференцировку Т-лимфоцитов, являются JAK-3, STAT1-6, T_H-BET, GATA-3. Нарушения, связанные с функционированием этих молекул, сопровождаются изменением функционирования Th1- и Th2-клеток.

Ключевые слова: гены, интерлейкины, Т-лимфоциты, транскрипционные факторы, рецепторы, хемокины, гомозиготные мутации

Differentiation and functions of CD4⁺ effector T cells

A. V. Moskalev¹, V. Ya. Apchel^{1,2}, E. A. Nikitina^{✉2,3}

¹ Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg 194044, Russia

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

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Alexander V. Moskalev, SPIN: 8227-2647, ORCID: 0000-0002-3403-3850, e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Vasily Ya. Apchel, SPIN: 4978-0785, ResearcherID: E-8190-2019, Scopus AuthorID: 6507529350, ORCID: 0000-0001-7658-4856, e-mail: apchelvya@mail.ru

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

For citation: Moskalev, A. V., Apchel, V. Ya., Nikitina, E. A. (2025) Differentiation and functions of CD4⁺ effector T cells. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 239–251. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-239-251> EDN TPXAXE

Received 10 September 2025; reviewed 19 October 2025; accepted 26 October 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © A. V. Moskalev, V. Ya. Apchel, E. A. Nikitina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. This review describes the subpopulations of effector CD4⁺ T lymphocytes — including Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, and follicular helper T (Tfh) cells — their biological characteristics, and the roles of key transcription factors and signaling pathways in their maturation and differentiation. The review also summarizes the principal interleukins secreted by these effector subsets and their roles in generating an anti-infective immune response, as well as their potential contribution to immunopathology. Furthermore, the article describes the adhesion molecules and humoral factors that mediate the precise cellular interactions required for the maturation and differentiation of CD4⁺ T lymphocyte populations. The effector CD4⁺ T lymphocyte population is primarily composed of three major helper subsets: Th1, Th2, and Th17 cells, each defined by distinct cytokine secretion profiles. Th1 cells recognize antigens derived from intracellular microbes and activate phagocytes to destroy these pathogens. Macrophage activation by Th1 cells is mediated through interactions involving IFN γ and the CD40L–CD40 signaling axis. Th1 cells are critical in the development of hereditary immunodeficiencies, involving homozygous mutations in the receptors for IFN γ , IL-12, and STAT1. Th2 cells respond to antigens expressed by extracellular parasitic microbes and allergens. Their maturation and differentiation are promoted by the cytokines IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Th17 cells stimulate neutrophil activation to eliminate extracellular bacteria and fungi and maintain the integrity of the epithelium. Th17 cells may also play a crucial role in preventing tissue damage in autoimmune diseases. Key signaling molecules and pathways that govern T lymphocyte maturation and differentiation include JAK-3, STAT1-6, T-T-BET, and GATA-3. Dysregulation of these molecules is associated with functional impairments in Th1 and Th2 cells.

Keywords: genes, interleukins, T lymphocytes, transcription factors, receptors, chemokines, homozygous mutations

Введение

Т-лимфоциты обеспечивают защиту от патогенов, использующих как внутриклеточный, так и внеклеточный тип паразитирования. Кроме того, они способствуют элиминации опухолевых клеток. Т-клеточный иммунитет претерпел многочисленные этапы эволюции, направленные на улучшение эффективности клеточно-опосредованного иммунного ответа. Дисфункции и дефекты клеточно-опосредованного иммунитета приводят к повышению восприимчивости к вирусам и бактериям, а также к несостоятельности противоопухолевого иммунитета и развитию

реакций гиперчувствительности. Свои эффекторные функции CD4⁺-лимфоциты осуществляют через секретируемые цитокины. Они играют решающую роль в фагоцитарно-опосредованной элиминации микробов, в активации макрофагов, нейтрофилов, а также стимулируют выработку антител В-лимфоцитами. Понятно, что при осуществлении каждой из этих эффекторных функций возможны различные отклонения. Кроме того, существуют и другие субпопуляции Т-клеток, влияющих на эффективность CD4⁺-лимфоцитов, роль которых в противоинфекционной защите изучена недостаточно (Moskalev et al. 2019; 2022a; 2022b).

Цель исследования — изучение отечественной и зарубежной научной литературы, отражающей механизмы активации Т-лимфоцитов и формирование возможных иммунных дисфункций.

Биологические особенности активации CD4⁺ Т-лимфоцитов

Эффекторные CD4⁺ Т-клетки функционируют для уничтожения микробов. Эффективность миграции зависит от молекул эндотелиальной адгезии и хемокинов, осуществляющих свои эффекты взаимодействием интегринов и их лигандов. Важнейшие из них: очень поздние антигены-4, -5 (very late antigens-4, -5 — VLA), которые связываются с фибронектином во внеклеточном матриксе, а третья молекула адгезии, CD44, которая также интенсивно экспрессируется активированными Т-клетками, связывается с гиалуронатом. Кроме того, рецепторы для хемокинов, экспрессируемые активированными Т-лимфоцитами, связывают хемокины, вырабатываемые в тканях. В результате этих адгезивных и хемотаксических взаимодействий антигенспецифические эффекторные Т-клетки, сталкивающиеся с антигеном, удерживаются во внесосудистом участке. Т-клетки, неспецифичные к антигену, но мигрировавшие в очаг воспаления, подвергаются гибели в тканях или мигрируют в кровотоки (Baumjohann, Ansel 2013). Некоторые Т-клетки памяти также мигрируют в периферические ткани, используя те же молекулы адгезии и рецепторы хемокинов, что и эффекторные клетки. Ещё одна субпопуляция CD4⁺ Т-клеток активируется во вторичных лимфоидных органах и мигрирует в лимфоидные фолликулы. Эти фолликулярные Т-лимфоциты (Т-follicular helper — Tfh) обеспечивают В-лимфоцитам секрецию высокоаффинных антител различных изоформ (Murphy, Stockinger 2010).

При развитии клеточно-опосредованных иммунных реакций Т-клетки специфически распознают микробные антигены, а привлечённые фагоциты уничтожают патогены. Таким образом, эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты сочетают специфическое распознавание микробов с активацией клеток, фагоцитирующих микробы. Эта фундаментальная концепция была впервые сформулирована в ходе исследований клеточно-опосредованного иммунитета к *Listeria monocytogenes*, использующей внутриклеточный тип паразитирования. Так, у мышей, инфицированных сублетальной дозой листерий, формируется иммунитет, защищающий от заражения более высокими дозами, которые вызывали

летальный исход у неинфицированных животных. То есть, если ввести такие Т-лимфоциты «наивным» животным, то именно они, а не антитела обеспечивают иммунную защиту. Эти результаты показали, что специфическая защита от внутриклеточной бактериальной инфекции обеспечивается Т-клетками. Однако при важнейшей роли Т-лимфоцитов в защите от патогенов, использующих внутриклеточный тип паразитирования, фагоцитируются они активированными макрофагами (Мф), что подчёркивает центральную роль Мф в уничтожении микробов. Но фагоцитоз без участия Т-лимфоцитов нередко бывает незавершённым (Mackaness 1962; Mosmann et al. 1986).

Активация фагоцитов CD4⁺ Т-клетками осуществляется путём взаимодействия поверхностных молекул CD40–CD40L и цитокинов. Популяция эффекторных CD4⁺ Т-лимфоцитов включает три основные субпопуляции Т-хелперов (помощников — Th-клеток): Th1-, Th2- и Th17-типов, которые секретируют различные цитокины. Tfh-клетки опосредуют антительный иммунитет, а регуляторные Т-лимфоциты не являются эффекторными клетками, но контролируют развитие иммунных реакций на собственные и чужеродные антигены. Субпопуляции Т-хелперов обеспечивают развитие иммунологических реакций против патогенов различной природы. Физиологические различия субпопуляций Т-хелперов связаны с секретируемыми ими цитокинами (Th1 — интерферон гамма (IFN γ); Th2 — интерлейкины (IL) — 4, 5, 13; Th17 — IL-17 и IL-22), с факторами транскрипции, которые они экспрессируют, а также с экспрессией рецепторов для хемокинов и других белков. Th1 экспрессируют высокие уровни хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и лигандов для E- и P-селектинов, что обеспечивает миграцию этих клеток в очаги воспаления. Th2 экспрессируют рецепторы хемокинов CCR3, CCR4 и CCR8, что связано с развитием аллергических реакций. Клетки Th17 экспрессируют CCR6, который связывает хемокин CCL20, вырабатываемый клетками различных тканей и Мф при бактериальных и грибковых инфекциях. Уникальным является пересмотр биологических эффектов этих эффекторных клеток. Оказалось, что именно Tfh-клетки во вторичных лимфоидных органах, а именно в зародышевых центрах, способствуют секреции В-лимфоцитами различных изоформ антител, а не Th1- и Th2-типов (Nakayama et al. 2017; Pritchard et al. 2019).

Идентификация субпопуляций Th1-, Th2- и Th17-типов позволила во многом понять их физиологические характеристики. Однако

не все эффекторные CD4⁺ Т-клетки могут быть отнесены к этим субпопуляциям. Так, отдельные CD4⁺ эффекторные Т-клетки секретируют комбинации цитокинов или только некоторые из них, характерные для определенного типа клеток. Например, при многих воспалительных реакциях отдельные Т-клетки секретируют как IFN γ , так и IL-17. И наоборот, некоторые клетки секретируют цитокины, которые не характерны ни для одной из трех подгрупп (IL-9), или только некоторые из цитокинов, секретируемых определенным типом Т-хелперов. Эти ограниченные профили цитокинов привели к расширению номенклатуры Т-хелперов (Th9, Th22 и так далее). Однако остаётся неизвестным, являются ли эти клетки со смешанным или ограниченным набором цитокинов промежуточными звеньями в развитии классических поляризованных эффекторных клеток или сами по себе являются фиксированными популяциями. Также установлено, что некоторые из этих эффекторных Т-клеток могут изменять профиль цитокинов в ответ на изменение условий активации. Поэтому степень и значение пластичности или стабильности дифференцированных эффекторных Т-клеток остаются предметом активных исследований (Kanno et al. 2012; Mazzoni et al. 2019).

CD4⁺ эффекторные Т-клетки являются основными источниками многих цитокинов в защитных и патологических адаптивных иммунных реакциях, но те же цитокины могут продуцироваться и другими типами клеток, такими как $\gamma\delta$ Т-клетки и врождённые лимфоидные клетки (innate lymphoid cells — ILC). Субпопуляции ILC секретируют многие из тех же цитокинов, что и эффекторные CD4⁺ Т-клетки. По этой причине возникла концепция, согласно которой цитокинзависимая защита организма и патологические реакции опосредуются скоординированными действиями ILC на ранних стадиях иммуновоспалительного процесса, а эффекторными CD4⁺ Т-клетками — на поздних стадиях. Такие реакции можно рассматривать как типы иммунитета: иммунитет 1-го типа обеспечивается ILC1-, NK- и Th1-клетками; иммунитет 2-го типа — ILC2- и Th2-типа; а иммунитет 3-го типа — ILC3- и Th17-типа (Mosmann et al. 1986; Murphy, Stockinger 2010).

Процесс дифференцировки эффекторных Т-клеток включает несколько этапов. Это сигналы от антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые получают «наивные» Т-лимфоциты, позволяющие им дифференцироваться в эффекторные клетки и постепенно приобретать определённый профиль секреции цитокинов.

Это приводит к формированию субпопуляций Т-клеток, секретирующих различные наборы цитокинов. Существует несколько важных общих особенностей дифференциации субпопуляций Т-клеток. Кроме цитокинов, на характер дифференцировки Т-хелперов и формирование доминирующей субпопуляции влияют аффинность Т-клеточного рецептора (ТКР) к антигену, количество антигена и природа АПК. Однако вклад этих факторов в развитие субпопуляций Т-хелперов в большинстве иммунных реакций неясен. Генетическая структура организма — ещё один важный фактор, определяющий характер дифференцировки Т-клеток. У некоторых инбредных штаммов мышей развиваются Th2-реакции на те же микробы, которые стимулируют дифференцировку Th1 у большинства других штаммов. Штаммы мышей, у которых развивается Th2-доминантная реакция, восприимчивы к внутриклеточным инфекциям. Возможно, но не доказано, что люди также могут различаться по своей склонности к развитию реакций Th1-, Th2- или Th17-типов, в зависимости от унаследованных генов (Nakayama et al. 2017; Patel, Kuchroo 2015; Pulendran, Artis 2012).

Цитокиновые профили дифференцирующихся клеточных субпопуляций контролируются факторами транскрипции, которые активируют экспрессию генов цитокинов, и модификациями хроматина, влияющими на доступность этих факторов для промоторов и регуляторных элементов генов цитокинов. Сами факторы транскрипции активируются сигналами от ТКР и универсальных рецепторов врождённого иммунитета, костимуляторов и рецепторов цитокинов. Каждая субпопуляция экспрессирует свой характерный набор факторов транскрипции. По мере поляризации Т-хелперов локусы генов, кодирующие характерные цитокины этих клеток, подвергаются гистоновым модификациям (метилирование и ацетилирование), а также процессам ремоделирования хроматина. Эти механизмы обеспечивают доступность данных локусов для РНК-полимеразы и факторов транскрипции, в то время как локусы для других цитокинов (тех, которые не секретируются этой субпопуляцией) находятся в недоступном для хроматина состоянии (Kanno et al. 2012; Mazzoni et al. 2019; Sallusto 2016; Schmitt, Ueno 2015). Таким образом, гены цитокинов, характерные для определённой субпопуляции, становятся чувствительными к антигену, тогда как гены, кодирующие цитокины, не продуцируемые этой субпопуляцией, остаются неактивными. Эти эпигенетические

изменения передаются по наследству потомству пролиферирующих клеток, гарантируя, таким образом, что эффекторные Т-клетки становятся стабильно вовлеченными в выработку определённого набора цитокинов.

Каждая субпопуляция дифференцированных эффекторных клеток секретирует цитокины, способствующие её собственному развитию и подавляющие развитие других подгрупп. Так, IFN γ , секретируемый Th1-клетками, стимулирует дальнейшую дифференцировку Th1 и ингибирует образование Th2- и Th17-клеток, а IL-4, секретируемый Th2-клетками, способствует дифференцировке Th2. Таким образом, как только иммунный ответ развивается по одному эффекторному пути, он становится всё более поляризованным в этом направлении. Наиболее сильная поляризация наблюдается при хронических инфекциях или при хроническом воздействии антигенов окружающей среды. Дифференцировке и последующей клеточной поляризации способствуют и микроорганизмы, что отражает способность иммунной системы оптимально реагировать на микробную инвазию (Sungnak et al. 2019; Tubo, Jenkins 2014).

Th1-тип — основная популяция эффекторных Т-клеток, обеспечивающих защиту макроорганизма от патогенов, использующих внутриклеточный тип паразитирования. Их дифференцировка обусловлена, главным образом, цитокинами IL-12 и IFN γ , секретируемыми дендритными клетками (ДК), Мф, NK-клетками (natural killer cells), в ответ на микробную активацию (микобактерии, листерии, лейшмании, вирусы, риккетсии и др.). Общей чертой этих инфекций является то, что они вызывают врождённые иммунные реакции, связанные с секрецией определённых цитокинов (IL-12, IL-18 и IFN I типа). Все они способствуют развитию Th1-типа, а IL-12, вероятно, является наиболее мощным стимулятором. Многие микробы активируют NK-клетки к выработке IFN γ , способствующего дифференцировке в Th1-тип, а также воздействуют на ДК и Мф, вызывая повышенную секрецию IL-12. Кроме того, IFN γ ингибирует дифференцировку «наивных» CD4⁺ Т-клеток в субпопуляции Th2- и Th17-типов, способствуя, таким образом, поляризации иммунного ответа в одном направлении. Т-клетки могут дополнительно усиливать выработку цитокинов ДК и Мф благодаря тому, что CD40L активированных Т-клеток взаимодействует с CD40 АПК и стимулирует секрецию IL-12 (Walker, McKenzie 2018; Wynn 2015; Wynn et al. 2013).

IFN- γ и IL-12 стимулируют дифференцировку Th1 путём активации транскрипционных

факторов T-BET, STAT1 и STAT4. T-BET, представитель семейства транскрипционных факторов T-box, индуцируется «наивными» CD4⁺ Т-клетками в ответ на стимуляцию антигеном и IFN γ . IFN γ также активирует преобразователь сигнала и активатор транскрипции 1 (signal transducer and activator of transcription 1 — STAT1), который, в свою очередь, стимулирует экспрессию T-BET. Затем T-BET стимулирует выработку IFN γ посредством комбинации прямой активации транскрипции гена *IFNG* и индуцирования ремоделирования хроматина промоторной области *IFNG*. Способность IFN γ стимулировать экспрессию T-BET и способность T-BET усиливать транскрипцию IFN γ создают положительную петлю амплификации, которая стимулирует дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1-типа. IL-12 способствует дифференцировке Th1, связываясь с рецепторами CD4⁺ Т-клеток, стимулированных антигеном, и активируя транскрипционный фактор STAT4, который дополнительно усиливает выработку IFN γ (Ivashkiv 2018; Pritchard et al. 2019; Sica, Mantovani 2012; Szabo et al. 2000).

Основная функция Th1-клеток заключается в активации Мф, а также в развитии реакций гиперчувствительности, характерных для многих воспалительных процессов. Некоторые из них сопровождаются гранулематозным воспалением и хроническим течением. IFN γ — основной цитокин, активирующий Мф. Его секретируют CD4⁺Th1-клетки, ILCs, NK-клетки и CD8⁺Т-клетки в ответ на экспрессию лигандов на поверхности инфицированных или стрессовых клеток-хозяев или в ответ на IL-12; в этих условиях IFN- γ функционирует как медиатор врождённого иммунитета. При адаптивном иммунитете Т-клетки продуцируют IFN- γ в ответ на распознавание антигена, а выработка IL-12 и IL-18 усиливается (Wynn et al. 2013; Zheng, Flavell 1997). Рецептор для IFN- γ состоит из двух структурно гомологичных полипептидов — IFN γ R1 и IFN γ R2. IFN- γ связывается с двумя рецепторными цепями и индуцирует их димеризацию. Это приводит к активации связанных JAK1- и JAK2-киназ и, в конечном счёте, к фосфорилированию и димеризации STAT1, что стимулирует транскрипцию нескольких генов. Гены, активируемые IFN- γ , кодируют множество молекул, опосредующих биологическую активность этого цитокина. Th1, кроме IFN- γ , секретируют фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF), способствующий привлечению других клеток и усилению воспаления. Как ни странно, Th1 также являются источниками IL-10, ингибирующего

ДК и Мф и, таким образом, подавляющего активацию Th1. Это пример отрицательной обратной связи в иммунном ответе Т-клеток (Ivashkiv 2018; Sungnak et al. 2019).

Классическая активация Мф, опосредованная Th1, осуществляется контактно-опосредованными сигналами CD40L–CD40 и IFN- γ , что обеспечивает их дифференцировку в M1-макрофаги. Сигналы CD40 активируют фактор ядерной транскрипции κB (nuclear factor κB — NF- κB) и активационный белок 1 (activation protein 1 — API), а IFN- γ активирует фактор транскрипции STAT1. Эти факторы транскрипции вместе индуцируют экспрессию генов, кодирующих несколько ферментов, которые локализуются в фаголизосомах Мф, включая индуцируемую синтазу оксида азота (NO), стимулирующую выработку NO, и лизосомальных ферментов. Активация Мф также связана с накоплением фермента фагоцитарной оксидазы в мембране фаголизосом, который индуцирует выработку активных форм кислорода (АФК) (хотя это менее заметно, чем у нейтрофилов). Необходимость взаимодействия поверхностных молекул CD40 макрофагов и CD40L Т-клеток гарантирует, что Мф, представляющие антигены Т-клеткам, также будут наиболее эффективно активироваться Т-клетками. Активированные Мф лизируют фагоцитированные микробы главным образом под действием NO, АФК и лизосомальных ферментов. Однако эти токсичные молекулы могут попадать в соседние ткани, где они не только нейтрализуют внеклеточно паразитирующие микробы, но и повреждают нормальные ткани (Murphy, Stockinger 2010; Schmitt, Ueno 2015; Sica, Mantovani 2012).

Как оказалось, Th1-клетки имеют критическое значение в развитии наследственных иммунодефицитов, связанных с развитием клеточно-опосредованного иммунодефицита против внутриклеточных патогенов. Их сопровождают гомозиготные мутации, влияющие на рецепторы IFN γ , IL-12 и STAT1, которые вызывают дефекты в развитии Th1-клеток. Пациенты с этими наследственными мутациями подвержены заражению микобактериями туберкулеза, другими низковирулентными микобактериями окружающей среды и ослабленным штаммом живой туберкулезной палочки *Mycobacterium bovis*, используемым в вакцине БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена, *bacillus Calmette–Guerin–BCG*). Эти индивидуумы также подвержены заражению сальмонеллами, паразитарным инвазиям, что еще раз подтверждает критическую роль Th1-клеток в защите от внутриклеточных патогенов. Некоторые

пациенты вырабатывают аутоантитела против IFN γ и также восприимчивы к микобактериальным инфекциям. Люди с наследственными мутациями гена *CD40L* (X-сцепленный гипер-IgM-синдром) и мыши, у которых ген *CD40* или *CD40L* нокаутирован, восприимчивы к внутриклеточным патогенам, а также к *Pneumocystis jiroveci*, для уничтожения которых требуется активация Мф. Иммунные реакции, связанные с Th1-клетками, нередко сопровождаются повреждениями тканей при различных хронических воспалительных заболеваниях (Sallusto 2016; Schorer et al. 2019).

Th2-клетки активируют защитные механизмы против патогенов, использующих внеклеточный тип паразитирования. Они играют центральную роль в развитии аллергических заболеваний, а также считается, что Th2-клетки играют важную роль в восстановлении тканей. Дифференцировка Th2-клеток зависит от IL-4, который является продуктом Th2-клеток, антиген-стимулированных Т-клеток, тучных клеток и, возможно, ILC2, а также секретируется другими клетками, расположенными вблизи активированных Т-клеток. Созреванию и дифференцировке Th2-клеток способствуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса, секретируемые эпителиальными и другими клетками и участвующие в активации ILC2. IL-4, стимулируя дифференцировку Th2, активирует транскрипционный фактор STAT6, который вместе с сигналами ТКР индуцирует экспрессию GATA3, что необходимо для секреции IL-4, IL-5 и IL-13. GATA3, взаимодействуя с промоторами этих генов цитокинов, вызывает перестройку хроматина, которая открывает доступ к локусу другим факторам транскрипции. Это похоже на то, как T-BET влияет на экспрессию IFN- γ . GATA3 обеспечивает стабильную привязку дифференцирующихся клеток к фенотипу Th2, усиливая собственную экспрессию посредством положительной обратной связи. Кроме того, GATA3 блокирует дифференцировку Th1, подавляя экспрессию сигнальной цепи рецептора IL-12. У нокаут-мышей, у которых отсутствуют IL-4, STAT6 или GATA3, нарушены реакции Th2-типа (Nakayama et al. 2017; Schmitt, Ueno 2015; Sungnak et al. 2019; Van Dyken, Locksley 2013).

IL-4, основной цитокин Th2-клеток, функционирует и как индуктор, и как эффектор этих клеток. Он относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа. Основными клеточными источниками IL-4 являются Th2, ILC2s и активированные тучные клетки. Рецептор IL-4 состоит из цитокинсвязывающей α -цепи, которая является членом семейства цитокиновых

рецепторов I типа, связанных с γ с-цепью, разделяемой другими цитокиновыми рецепторами. Рецептор IL-4R α с передает сигналы по пути JAK-STAT, включающему JAK1, JAK3 и STAT6, а также по пути, который включает белок-субстрат инсулинового ответа 2. Активированный STAT6 индуцирует транскрипцию генов, отвечающих за многие действия этого цитокина. IL-4 оказывает биологические эффекты и на другие типы клеток (Walker, McKenzie 2018; Wynn 2015; Zheng, Flavell 1997).

Продуцируемые Tfh-клетками IL-4 и IL-13 стимулируют переключение тяжелой цепи Ig B-клеток на синтез изотипа IgE. IL-4 также усиливает переключение на синтез IgG4, но значение этой роли IL-4 неясно, поскольку эти подклассы IgG не связываются с Fc-рецепторами фагоцитов и не активируют комплемент. IL-4 и IL-13 стимулируют усиление экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и секрецию хемокинов, связывающихся с рецепторами, экспрессируемыми эозинофилами. IL-4 вместе с IL-13 способствуют альтернативной форме активации Mф, которая отличается от активации IFN γ . Они подавляют классическую активацию макрофагов. Кроме того, IL-4 и IL-13 стимулируют перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А IL-13 также увеличивает секрецию слизи эпителиальными клетками дыхательных путей и кишечника. Оба эффекта способствуют уничтожению микробов на поверхности эпителия (Nakayama et al. 2017; Sungnak et al. 2019; Van Dyken, Locksley 2013).

IL-13 структурно и функционально схож с IL-4, относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа. IL-13 продуцируется в основном Th2-клетками, но ILC2 и другие лейкоциты также могут секретировать этот цитокин. Рецептор IL-13 является гетеродимером цепи IL-4R α и цепи IL-13R α 1. Этот комплекс связывает как IL-4, так и IL-13 с высокой аффинностью, а также передает сигналы по JAK1, JAK3 и STAT6-путям. Рецептор экспрессируется широким спектром клеток, включая B-клетки, мононуклеарные фагоциты, ДК, эозинофилы, базофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки бронхов. Несмотря на то что IL-13 работает совместно с IL-4, некоторые его эффекты перекрывают действия IL-4, а другие отличаются. IL-13 и IL-4 могут активировать B-клетки для переключения на синтез IgE и другие изотипы IgG, рекрутируют лейкоциты, и оба участвуют в альтернативной активации Mф. IL-13 стимулирует выработку слизи эпителиальными клетками дыхательных путей, что является важным компонентом ал-

лергических реакций, таких как астма. Но в отличие от IL-4, IL-13 не участвует в дифференцировке Th2 (Schmitt, Ueno 2015; Sungnak et al. 2019).

IL-5 является активатором эозинофилов и служит основным связующим звеном между активацией T-клеток и эозинофильным воспалением. Он продуцируется в основном Th2-клетками и ILC2s. Рецептор IL-5 представляет собой гетеродимер, состоящий из уникальной α -цепи и общей β -цепи (β c), которая также является частью рецепторов IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF). Основной сигнальный путь, индуцируемый IL-5, включает активацию зрелых эозинофилов, стимулирование роста и дифференцировки эозинофилов. Эозинофилы экспрессируют Fc-рецепторы, специфичные для IgA и некоторых изотипов IgG, и, таким образом, способны связываться с гельминтами, которые покрыты этими антителами (Tubo, Jenkins 2014; Van Dyken, Locksley 2013; Walker, McKenzie 2018).

Альтернативная активация Mф IL-4 и IL-13 способствует их дифференцировке в M2-клетки, синтезу коллагена и фиброзу. M2-Mф секретируют цитокины, прекращающие воспаление и иницирующие восстановление повреждённых тканей. M2-Mф, а также сами Th2-клетки индуцируют образование рубцов, секретируют факторы роста, которые стимулируют пролиферацию фибробластов (тромбоцитарный фактор роста), синтез коллагена (IL-13, трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor β — TGF- β)) и ангиогенез (фибробластный фактор роста). Как видим, для Mф характерна биологическая гетерогенность. Однако M1- и M2-Mф, вероятно, не являются фиксированными субпопуляциями, так как описаны и другие субпопуляции (Sica, Mantovani 2012; Wynn et al. 2013).

Th17 в основном участвует в привлечении нейтрофилов и, в меньшей степени, моноцитов к очагам инфекции и воспаления. Некоторые цитокины, секретлируемые Th17, поддерживают целостность эпителиальных барьеров и также вносят значительный вклад в развитие хронических воспалительных процессов. Развитие клеток Th17 стимулируется провоспалительными цитокинами (IL-6, IL-1, IL-23), вырабатываемыми в ответ на воздействие бактерий и грибов. Взаимодействие дектина-1 с ДК является сигналом для выработки этих цитокинов. IL-6 и IL-1 стимулируют ранние стадии дифференцировки

Th17, а IL-23 может быть более важным для пролиферации и поддержания дифференцированных Th17. Важным аспектом дифференцировки Th17 является то, что TGF- β , который продуцируется многими типами клеток и является противовоспалительным цитокином, способствует развитию Th17 при наличии других медиаторов воспаления, таких как IL-6 или IL-1. Дифференцировка Th17 ингибируется IFN γ и IL-4; следовательно, сильные реакции Th1 и Th2, как правило, подавляют развитие Th17 (Cua et al. 2003; Ivanov et al. 2006; Mazzoni et al. 2019; McGeachy et al. 2019; Stockinger, Omenetti 2017).

Дифференцировка и созревание Th17 зависят от транскрипционных факторов ROR γ t и STAT3. TGF- β и, главным образом, IL-6 и IL-1 взаимодействуют, индуцируя выработку ROR γ t, фактора транскрипции, относящегося к семейству рецепторов ретиноевой кислоты. ROR γ t — белок, кодируемый геном *RORC*, поэтому иногда этот белок называют ROR α . IL-6 активирует транскрипционный фактор STAT3, который совместно с ROR γ t управляет эффектами Th17. Th17, по-видимому, в избытке присутствуют в тканях слизистых оболочек, особенно в ЖКТ, что позволяет предположить, что тканевая среда влияет на образование этой субпопуляции клеток, обеспечивая высокие локальные концентрации TGF- β и воспалительных цитокинов. Также полагают, что Th17 могут быть особенно важны в борьбе с кишечными инфекциями и в развитии воспалительных процессов в ЖКТ. Развитие клеток Th17 в ЖКТ зависит от микробиоты кишечника. У мышей бактерии, относящиеся к роду *Clostridium*, являются мощными индукторами Th17 (Ivanov et al. 2006; Kanno et al. 2012; Nielsen et al. 2017).

Основная функция Th17-типа заключается в уничтожении внеклеточных бактерий и грибов, главным образом путём индуцирования нейтрофильного воспаления. Важность этой роли клеток Th17 иллюстрируется наследственным заболеванием, синдромом Джоба, которое вызывается мутациями в STAT3, приводящими к дефектному развитию Th17, и характеризуется повышенной восприимчивостью к бактериальным и грибковым агентам. Нарушение функции Th17 также связано с хроническим кожно-слизистым кандидозом. У пациентов, страдающих аутоиммунным полиэндокринным синдромом, вырабатываются аутоантитела против IL-17, что способствует развитию у них кандидоза. У пациентов с мутациями гена *RORC*, кодирующего ROR γ t, являющийся каноническим фактором транскрипции Th17, обнаруживаются дефекты не только в секреции IL-17, но и в продукции IFN- γ ,

классического цитокина Th1 (Patel, Kuchroo 2015; Stockinger, Omenetti 2017; Walker, McKenzie 2018).

Th17-типа задействованы в патогенезе псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и рассеянного склероза. Поэтому препараты, блокирующие дифференцировку и созревание Th17, эффективны в лечении псориаза, но не помогают при болезни Крона, воспалительных заболеваниях кишечника, несмотря на обилие клеток Th17 в кишечнике. Видимо, роль этих клеток при болезни Крона остаётся неопределённой. Таким образом, при некоторых хронических воспалительных заболеваниях как IL-17, так и IFN- γ могут способствовать развитию заболевания. Эти два цитокина секретируются субпопуляцией Th17 или смесью клеток Th17 и Th1 в очагах поражения (Wynn 2015).

IL-17 — необычный цитокин, поскольку ни он, ни его рецептор не гомологичны ни одной другой известной паре цитокин–рецептор. Семейство IL-17 включает шесть структурно родственных белков, из которых наиболее сходными являются IL-17A и IL-17F, а иммунологические функции этого семейства цитокинов опосредуются главным образом IL-17A. IL-17A продуцируется клетками Th17, а также ILC3s и некоторыми $\gamma\delta$ - и CD8⁺-Т-клетками. IL-17 и рецептор к нему являются мультимерными и экспрессируются широким спектром клеток. Они активируют NF- κ B и другие факторы транскрипции. IL-17 является важным связующим звеном между адаптивным иммунитетом, опосредованным Т-клетками, и острой воспалительной реакцией. При активации Th17 эти реакции протекают более тяжело и длительно, чем при врождённом иммунитете, когда Т-клетки не задействованы. IL-17 выполняет несколько важных функций в защите организма. Главные из них — активация нейтрофилов, стимуляция секреции IL-8, TNF, привлекающих нейтрофилы, в меньшей степени моноциты к месту активации Т-клеток. С IL-17 также связано усиление секреции G-CSF и экспрессия его рецепторов, усиление секреции антимикробных белков, включая дефензины, различными типами клеток (Tubo, Jenkins 2014; Wynn et al. 2013).

IL-22 относится к семейству цитокинов II типа, секретируется активированными Th17, некоторыми NK-клетками и ILC. IL-22, секретируемый Th17 в эпителиальных тканях, особенно кожи и ЖКТ, обеспечивает целостность эпителия, усиливая его барьерные функции, стимулирует репаративные реакции и индуцирует секрецию антимикробных пептидов, в частности дефензинов. Рецептор IL-22 представляет собой

гетеродимер, в котором одна из цепей является компонентом рецептора IL-10. IL-22 свои биологические эффекты осуществляет через JAK1, TYK2 и STAT3. Кроме того, IL-22 способствует воспалению, частично стимулируя выработку эпителием хемокинов, и поэтому может быть вовлечён в повреждение тканей при воспалительных реакциях (Sungnak et al. 2019).

IL-21 секретируется активированными CD4⁺ Т-клетками, включая Th17-типа и Tfh-клетки. Он оказывает широкий спектр эффектов на В-, Т- и НК-клетки. Рецептор IL-21 относится к семейству цитокиновых рецепторов I типа, состоит из лиганд-связывающей цепи и γ с-субъединицы и активирует сигнальный путь JAK-STAT, в котором STAT3 играет особенно важную роль. IL-21 стимулирует секрецию антител, особенно в реакциях, которые происходят в зародышевых центрах, стимулирует дифференцировку Tfh. IL-21 также усиливает пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции CD8⁺ и НК-клеток (Godfrey et al. 2015).

Как видим, среди субпопуляции Т-хелперов наиболее изучены и описаны биологические характеристики Th1, Th2 и Th17. Однако установлено и несколько других субпопуляций, одни относятся к CD4⁺ Т-клеткам, а другие не относятся ни к линии CD4, ни к линии CD8. Так, активация CD4⁺ Т-клеток в присутствии TGF- β и IL-4 приводит к образованию популяции эффекторных клеток, секретирующих преимущественно IL-9 и Th9. Th9 в избытке содержатся в коже и слизистых, активируют тучные клетки и задействованы в развитии аллергических заболеваний, включая атопический дерматит и астму. Другая субпопуляция CD4⁺ Т-клеток — Th22 преимущественно секретируют IL-22, функции которого рассмотрены выше. Роль этой субпопуляции в защите организма от инфекций или в иммунологических дисфункциях чётко не установлена отчасти потому, что уникальная транскрипционная сигнатура этих клеток была определена не так точно и существует вероятность того, что они являются переходными состояниями при дифференцировке других стабильных субпопуляций (Mazzoni et al. 2019).

Существуют и другие субпопуляции Т-лимфоцитов, которые не относятся ни к CD4⁺-, ни к CD8⁺-лимфоцитам. Они обладают отличительными характеристиками и выполняют специализированные функции по защите организма. Наиболее типичными из этих лимфоцитов являются $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные Т-киллеры (natural killer T — NKT) и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T — MAIT). Все три

типа клеток имеют общие характеристики, отличающие их от CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток. Они распознают широкий спектр антигенов, многие из которых не являются пептидами, и эти антигены не презентуются молекулами главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — MHC) I и II класса АПК. Антигенные рецепторы $\gamma\delta$ Т-, NKT- и MAIT-клеток имеют ограниченное разнообразие, что позволяет предположить, что все три типа клеток, возможно, эволюционировали для распознавания небольшой группы микробных антигенов. Также возможно, что эти клетки в основном реагируют не на конкретные антигены, а на цитокины, вырабатываемые в очагах воспаления. Данные особенности свидетельствуют, что эти субпопуляции Т-клеток находятся на стыке врождённого и адаптивного иммунитета. Все три типа клеток в избытке встречаются в эпителиальных тканях. Им принадлежат следующие основные функции: ранняя защита от микробов, колонизирующих эпителий, контроль клеток, подвергшихся стрессу, инфицированию или повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты, секреция цитокинов, влияющих на последующие адаптивные иммунные реакции (Nielsen et al. 2017; Tubo, Jenkins 2014).

Т-клетки, экспрессирующие $\gamma\delta$ ТКР, представляют собой линию, отличную от более многочисленных $\alpha\beta$ Т-клеток. Процентное содержание $\gamma\delta$ Т-клеток сильно варьирует в разных тканях и видах, но в целом менее 5% всех Т-клеток экспрессируют эту форму ТКР. Гетеродимер $\gamma\delta$ связывается с CD3- и ζ - белками таким же образом, как и гетеродимеры $\alpha\beta$ ТКР, а индуцируемые ТКР сигнальные события, типичные для Т-клеток, экспрессирующих $\alpha\beta$, также наблюдаются в $\gamma\delta$ Т-клетках. Хотя в теории потенциальное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР даже больше, чем разнообразие $\alpha\beta$ ТКР. Однако в действительности представлено только ограниченное число γ - и δ V-областей, а разнообразие соединений практически отсутствует (Murphy, Stockinger 2010).

Различные популяции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов развиваются в разные периоды онтогенеза, содержат различные V-области в своих антигенных рецепторах, находятся в разных тканях и обладают ограниченной способностью к рециркуляции между этими тканями. У мышей многие $\gamma\delta$ Т-клетки кожных покровов развиваются в неонатальном периоде жизни и экспрессируют один конкретный ТКР практически без изменений в V-области, в то время как $\gamma\delta$ Т-клетки во влагалище, матке и языке появляются позже и экспрессируют ТКР с другой V-областью. Ограниченное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР во многих

тканях позволяет предположить, что антигены, распознаваемые этими рецепторами, могут принадлежать различным типам клеток или микробов, которые обычно встречаются в этих тканях. Одной из особенностей $\gamma\delta$ Т-клеток является их обилие в эпителиальных тканях определенных видов. Например, более 50% интраэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке тонкой кишки мышей и цыплят являются $\gamma\delta$ Т-клетками. В коже мышей многие интраэпидермальные Т-клетки экспрессируют рецептор $\gamma\delta$. У людей аналогичные популяции клеток не столь многочисленны; только около 10% интраэпителиальных Т-клеток кишечника человека экспрессируют $\gamma\delta$ ТКР. $\gamma\delta$ Т-клетки в лимфоидных органах экспрессируют более разнообразные ТКР, чем эпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки (Kanno et al. 2012; Nielsen et al. 2017).

$\gamma\delta$ Т-клетки не распознают антигены, представленные в сайтах главного комплекса гистосовместимости, и не ограничены им. Некоторые клоны $\gamma\delta$ Т-клеток распознают небольшие фосфорилированные молекулы, алкиламины или липиды, которые обычно встречаются у микобактерий и других микробов и которые могут быть презентированы неклассическими молекулами, подобными МНС I класса. Другие $\gamma\delta$ Т-клетки распознают белковые или небелковые антигены, которые не требуют обработки или какого-либо определённого типа АПК для их представления. Часть $\gamma\delta$ Т-клеток активируется микробными белками теплового шока. Рабочая гипотеза, объясняющая специфичность $\gamma\delta$ Т-клеток, заключается в том, что они могут распознавать антигены, которые часто встречаются на границе эпителиальных тканей и внешней среды. Основные функции $\gamma\delta$ Т-клеток известны, но их биологические эффекты по поддержанию нормальных иммунных реакций остаются малоизученными. Было высказано предположение, что эта субпопуляция Т-клеток обеспечивает защиту эпителия от контаминации микробами до активации антигенспецифичных $\alpha\beta$ Т-клеток. Однако у мышей, у которых отсутствуют $\gamma\delta$ Т-клетки, лишь незначительно повышена восприимчивость к инфекционным агентам. Эти клетки также могут быть вовлечены в воспалительные процессы (Provine, Klenerman 2020; Sallusto 2016).

НКТ — небольшая популяция Т-клеток, экспрессирующая такие маркеры, как CD56, которые регистрируются на НК-клетках. α -Цепи ТКР, экспрессируемые НКТ-клетками, имеют ограниченное разнообразие, преимущественно связанное с V-областью, которая кодируется сегментом гена *Va24-Jal8* с небольшим разнообразием соединений или вообще без него. Из-за

такого ограниченного разнообразия эти клетки также называют инвариантными НКТ-клетками (iNKT). Существуют и другие НКТ-клетки, которые имеют довольно разнообразные антигенные рецепторы. Все ТКР НКТ-клеток распознают липиды, которые связаны с молекулами, подобными МНС класса I — CDI. НКТ-клетки специфичны к липидным антигенам, после активации способны секретировать IL-4 и IFN- γ . Они способствуют В-клеткам маргинальной зоны селезёнки секретировать антитела против липидных антигенов. НКТ-клетки могут опосредовать защитные врождённые иммунные реакции против некоторых патогенов, таких как микобактерии (клеточные стенки которых богаты липидами), а iNKT-клетки могут даже регулировать адаптивные иммунные реакции, главным образом путём секреции цитокинов. Однако роль этих клеток в противоинфекционном иммунитете неясна (Kanno et al. 2012; Sallusto 2016).

iNKT-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MAIT) — субпопуляция Т-клеток, экспрессирующая инвариантный $\alpha\beta$ ТКР, который использует перестроенный сегмент гена *Va7.2-Ja33*. Клетки MAIT распознают грибковые и бактериальные метаболиты, представленные неполимерной молекулой, подобной МНС I класса — MR1 (МНС class I-related protein 1 — белок, связанный с МНС I класса, белок 1). Большинство MAIT-клеток являются CD8⁺-лимфоцитами и могут быть активированы либо с помощью MR1-ограниченной презентации производных микробного рибофлавина, либо непосредственно цитокинами, включая IL-12 и IL-18. Эффекторные функции клеток MAIT включают секрецию IFN γ и TNF. Эти клетки содержатся в крови, ЖКТ и печени; на их долю приходится около 50% всех Т-клеток в печени человека. Учитывая их обилие в печени, возможно, что они представляют собой важный барьер для кишечной флоры, которая преодолела эпителиальный барьер кишечника и попала в кровь (Mori et al. 2016; Tubo, Jenkins 2014).

Заключение

Клеточно-опосредованный иммунитет — это адаптивный иммунный ответ, стимулируемый микробами, использующими внутриклеточный тип паразитирования. Он опосредуется Т-лимфоцитами и может передаваться от иммунизированных к «наивным» индивидуумам Т-клетками, а не антителами. Наивные CD4⁺ Т-лимфоциты могут дифференцироваться в различные типы специализированных

эффекторных Т-клеток, включая: Th1-клетки, секретируют IFN γ и обеспечивают защиту от внутриклеточных патогенов; Th2-клетки секретируют IL-4 и IL-5, способствующие секреции IgE-эозинофилами/тучными клетками и развитию иммунных реакций против гельминтов; Th17 участвуют в воспалительных процессах и обеспечивают защиту от внеклеточных грибов и бактерий. Дифференцировка «наивных» CD4⁺ Т-клеток индуцируется цитокинами, продуцируемыми АПК, Т-лимфоцитами и другими клетками. Программа дифференцировки регулируется факторами транскрипции, которые способствуют экспрессии генов цитокинов Т-клетками и эпигенетическими изменениями в локусах генов цитокинов, которые могут быть связаны со стабильной привязанностью к определённой субпопуляции. Каждая субпопуляция секретирует цитокины, усиливающие её созревание и дифференцировку и супрессирующие развитие других субпопуляций, что приводит к поляризации реакции. Th1-клетки распознают антигены микробов, попавших в организм фагоцитов, активируют фагоциты для уничтожения микробов. Активация макрофагов Th1-клетками опосредована взаимодействиями IFN γ и CD40L–CD40. Активированные Мф лизируют фагоцитированные микробы, попавшие в фаголизосомы, под действием АФК, нитроксидных радикалов и ферментов (классическая активация макрофагов). Активированные Мф поддерживают воспаление и могут повреждать ткани. Th2-клетки распознают антигены, экспрессируемые внеклеточно паразитирующими микробами, а также аллергены. IL-4 способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE, что способствует дегрануляции тучных клеток. IL-5, секретируемый активированными Th2-клетками, активирует эозинофилы, способствуя высвобождению содержимого специфических гранул, что может повреждать ткани хозяина. IL-4 и IL-13 вместе обеспечивают защиту эпителиальных барьеров, индуцируют альтернативную форму активации Мф, контролирующую воспаление и опосредующих восстановление

тканей и фиброз. Th17 стимулируют активацию нейтрофилов, которые уничтожают внеклеточные бактерии и грибки и поддерживают целостность эпителия. Th17 также могут играть важную роль в предотвращении повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях. $\gamma\delta$ Т-клетки, естественные киллерные Т-клетки и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой, — это Т-клетки, которые экспрессируют рецепторы ограниченного разнообразия и распознают различные антигены без необходимости представления, связанного с главным комплексом гистосовместимости (Moskalev et al. 2024). Эти клетки продуцируют цитокины и могут способствовать защите организма от патологических воспалительных процессов.

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. Москалев Александр Витальевич — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных;
- б. Апчел Василий Яковлевич — дизайн исследования, написание статьи, анализ данных;
- в. Никитина Екатерина Александровна — написание статьи, анализ данных.

Author Contributions

- a. Alexander V. Moskalev — conceptualization, manuscript writing, data analysis;
- b. Vasily Ya. Apchel — research design, editing, manuscript writing, data analysis;
- c. Ekaterina A. Nikitina — manuscript writing, data analysis.

References

- Baumjohann, D., Ansel, K. M. (2013) MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nature Reviews Immunology*, vol. 13, no. 9, pp. 666–678. <https://doi.org/10.1038/nri3494> (In English)
- Суа, D. J., Sherlock, J., Chen, Y. et al. (2003) Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, vol. 421, no. 6924, pp. 744–748. <https://doi.org/10.1038/nature01355> (In English)
- Godfrey, D. I., Uldrich, A. P., McCluskey, J. et al. (2015) The burgeoning family of unconventional T cells. *Nature Immunology*, vol. 16, no. 11, pp. 1114–1123. <https://doi.org/10.1038/ni.3298> (In English)

- Ivanov, N., McKenzie, B. S., Zhou, L. et al. (2006) The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, vol. 126, no. 6, pp. 1121–1133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035> (In English)
- Ivashkiv, L. B. (2018) IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 9, pp. 545–558. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0029-z> (In English)
- Kanno, Y., Vahedi, G., Hirahara, K. et al. (2012) Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annual Review of Immunology*, vol. 30, pp. 707–731. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075058> (In English)
- Mackanness, G. B. (1962) Cellular resistance to infection. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 116, no. 3, pp. 381–406. <https://doi.org/10.1084/jem.116.3.381> (In English)
- Mazzoni, A., Maggi, L., Liotta, F. et al. (2019) Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity. *Immunology*, vol. 158, no. 4, pp. 287–295. <https://doi.org/10.1111/imm.13124> (In English)
- McGeachy, M. J., Cua, D. J., Gaffen, S. L. (2019) The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 892–906. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021> (In English)
- Mori, L., Lepore, M., De Libero, G. (2016) The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annual Review of Immunology*, vol. 34, pp. 479–510. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112008> (In English)
- Moskalev, A. V., Apchel, V. Ya., Nikitina, E. A. (2024) Sovremennye aspekty organizatsii molekul glavnogo kompleksa gistosovmestimosti i osobennosti razvitiya immunnogo otveta [Modern aspects of the organization of molecules of the main histocompatibility complex and the development of the immune response]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 3, pp. 261–282. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-3-261-282> (in Russian)
- Moskalev, A. V., Gumilyevsky, B. Yu., Apchel, V. Ya., Tsygan, V. N. (2019) T-limfotsity — “tsenzornye” kletki immunoj sistemy [T-lymphocytes are “censored” cells of the immune system]. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, vol. 21, no. 2, pp. 191–197. <https://doi.org/10.17816/brmma25943> (in Russian)
- Moskalev, A. V., Gumilyevsky, B. Yu., Apchel, V. Ya., Tsygan, V. N. (2022a) Kletochnye i gumoralnye factory vrozhdennogo protivovirusnogo immuniteta [Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity]. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, vol. 24, no. 4, pp. 751–764. <https://doi.org/10.17816/brmma108136> (in Russian)
- Moskalev, A. V., Gumilevsky, B. Yu., Apchel, V. Ya., Tsygan, V. N. (2022b) Osobennosti rasvitiya adaptivnogo protivovirusnogo immunnogo otveta [Features of the development of an adaptive antiviral immune response]. *Vestnik Rossiyskoy Voennomeditsinskoy akademii — Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, vol. 24, no. 4, pp. 789–800. <https://doi.org/10.17816/brmma109497> (in Russian)
- Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W. et al. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *The Journal of Immunology*, vol. 136, no. 7, pp. 2348–2357. (In English)
- Murphy, K. M., Stockinger, B. (2010) Effector T cell plasticity: Flexibility in the face of changing circumstances. *Nature Immunology*, vol. 11, no. 8, pp. 674–680. <https://doi.org/10.1038/ni.1899> (In English)
- Nakayama, T., Hirahara, K., Onodera, A. et al. (2017) Th2 cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 35, pp. 53–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052350> (In English)
- Nielsen, M. M., Witherden, D. A., Havran, W. L. (2017) $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nature Reviews Immunology*, vol. 17, no. 12, pp. 733–745. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.101> (In English)
- Patel, D. D., Kuchroo, V. K. (2015) Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity*, vol. 43, no. 6, pp. 1040–1051. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.12.003> (In English)
- Pritchard, G. H., Kedl, R. M., Hunter, C. A. (2019) The evolving role of T-bet in resistance to infection. *Nature Reviews Immunology*, vol. 19, no. 6, pp. 398–410. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0145-4> (In English)
- Provine, N. M., Klenerman, P. (2020) MAIT cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 38, pp. 203–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-080719-015428> (In English)
- Pulendran, B., Artis, D. (2012) New paradigms in type 2 immunity. *Science*, vol. 337, no. 6093, pp. 431–435. <https://doi.org/10.1126/science.1221064> (In English)
- Sallusto, F. (2016) Heterogeneity of human CD4⁺ T cells against microbes. *Annual Review of Immunology*, vol. 34, pp. 317–334. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112056> (In English)
- Schmitt, N., Ueno, H. (2015) Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Current Opinion in Immunology*, vol. 34, pp. 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.03.007> (In English)
- Schorer, M., Kuchroo, V. K., Joller, N. (2019) Role of Co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation. In: M. Azuma, H. Yagita (eds.). *Co-signal Molecules in T Cell Activation. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1189*. Singapore: Springer Publ., pp. 153–177. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9717-3_6 (In English)

- Sica, A., Mantovani, A. (2012) Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 122, no. 3, pp. 787–795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643> (In English)
- Stockinger, B., Omenetti, S. (2017) The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nature Reviews Immunology*, vol. 17, no. 9, pp. 535–544. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.50> (In English)
- Sungnak, W., Wang, C., Kuchroo, V. K. (2019) Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics. *Advances in Immunology*, vol. 141, pp. 1–31. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.12.001> (In English)
- Szabo, S. J., Kim, S. T., Costa, G. L. et al. (2000) A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*, vol. 100, no. 6, pp. 655–669. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80702-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80702-3) (In English)
- Tubo, N. J., Jenkins, M. K. (2014) TCR signal quantity and quality in CD4+ T cell differentiation. *Trends in Immunology*, vol. 35, no. 12, pp. 591–596. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.09.008> (In English)
- Van Dyken, S. J., Locksley, R. M. (2013) Interleukin-4 and interleukin-13 — mediated alternatively activated macrophages: Roles in homeostasis and disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 31, pp. 317–343. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095906> (In English)
- Walker, J. A., McKenzie, A. N. J. (2018) TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*, vol. 18, no. 2, pp. 121–133. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.118> (In English)
- Wynn, T. A. (2015) Type 2 cytokines: Mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*, vol. 15, no. 5, pp. 271–282. <https://doi.org/10.1038/nri3831> (In English)
- Wynn, T. A., Chawla, A., Pollard, J. W. (2013) Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, vol. 496, no. 7446, pp. 445–455. <https://doi.org/10.1038/nature12034> (In English)
- Zheng, W., Flavell, R. A. (1997) The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*, vol. 89, no. 4, pp. 587–596. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80240-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80240-8) (In English)



УДК 612.88 + 007.51

EDN SSAXKY

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-252-267>

Тест Ромберга на стабиллоплатформе

О. В. Кубряк ¹

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

Сведения об авторах

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

Для цитирования: Кубряк, О. В. (2025) Тест Ромберга на стабиллоплатформе. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 252–267. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-252-267> EDN SSAXKY

Получена 18 ноября 2025; прошла рецензирование 10 декабря 2025; принята 17 декабря 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. В обзоре последовательно рассмотрены ключевые аспекты, связанные с тестом Ромберга на стабиллоплатформе. Обсуждаются преимущества инструментальной версии пробы (на стабиллоплатформе) по сравнению с классическим безаппаратным вариантом. В разделе, посвящённом эволюции методики, анализируется влияние готовых технических решений и концепций (например, французской постурологической школы) на формирование протоколов, взгляды на оптимальную геометрию платформы, длительность теста. Далее критически обсуждаются ограничения диагностической полезности классической (безаппаратной) пробы Ромберга. В частности, отмечается низкая специфичность при вестибулярных расстройствах, выраженная зависимость от возраста и ограниченная пригодность для скрининга, что подтверждается современными клиническими данными. Отмечены преимущества теста на стабиллоплатформе по сравнению с классическим за счёт объективной и количественно измеримой оценки постурального контроля, позволяющей выявлять тонкие нарушения регуляции вертикальной позы, недоступные обычно клиническому наблюдению. В нейрофизиологическом разделе — в контексте прикладного смысла теста Ромберга — обобщаются механизмы мультисенсорной интеграции и иерархической регуляции вертикальной позы, включая роль автоматических и когнитивных компонентов, а также их нарушения при патологии, например при болезни Паркинсона. В части, посвящённой количественной оценке, описаны принципы использования результатов теста, расчёта и интерпретации коэффициента Ромберга, его значимость и ограничения. Завершающая часть сфокусирована на проблемах стандартизации и разработки нормативных данных — подчёркивается необходимость стратификации по возрасту и полу, учёта физической готовности испытуемых и применения унифицированных протоколов для обеспечения сопоставимости и клинической релевантности результатов.

Ключевые слова: тест Ромберга, постуральный контроль, опорные реакции, стабиллоплатформа, стабиллограф, силовая платформа, вертикальная поза человека, моторный контроль

Romberg test on a stabilometric platform

О. В. Кубряк ^{✉1}

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

Authors

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) Romberg test on a stabilometric platform. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 252–267. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-252-267> EDN SSAXKY

Received 18 November 2025; reviewed 10 December 2025; accepted 17 December 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. This review systematically examines key aspects of the Romberg test as performed on a stabilometric (force) platform. It highlights the advantages of the instrumented version over the classical, non-instrumented bedside Romberg test. The section on methodological evolution analyzes how pre-existing technical solutions and conceptual frameworks — particularly those stemming from the French posturological school — have shaped testing protocols, including perspectives on optimal platform geometry and test duration. The subsequent section critically addresses the limitations of the classical Romberg test, noting its low specificity in vestibular disorders, strong age dependence, and limited utility as a screening tool, as substantiated by contemporary clinical evidence. In contrast, the stabilometric Romberg test offers objective, quantifiable assessment of postural control, enabling the detection of subtle impairments in upright stance regulation that are not discernible through standard clinical observation. The neurophysiological section contextualizes the applied relevance of the Romberg test by summarizing the mechanisms of multisensory integration and hierarchical postural control. This encompasses both automatic (brainstem and spinal) and cognitive components, and describes their disruption in pathological conditions such as Parkinson's disease. The section on quantitative evaluation outlines principles for utilizing test outcomes, including calculation and interpretation of the Romberg ratio (or coefficient), its clinical significance, and inherent limitations regarding reliability and individual variability. The concluding section focuses on standardization challenges and the development of normative reference data. It emphasizes the necessity of stratifying data by age and sex, accounting for participants' physical fitness or activity levels, and implementing unified testing protocols to ensure comparability and clinical validity of stabilometric findings.

Keywords: Romberg test, postural control, ground reaction forces, stabilometric platform, stabilograph, force platform, human upright posture, motor control

Введение

Различные варианты исследовательской процедуры «тест Ромберга» в наши дни являются, судя по тематическим диссертациям, наиболее частым в России тестом на стабиллоплатформе (Кубряк, Кривошей 2016; Кубряк и др. 2023). При этом в период с 2000 по 2015 год практически все диссертации, где использовались стабиллоплатформы, обеспечивались всего двумя преобладающими в то время марками (Кубряк, Кривошей 2016), что в какой-то степени способствовало «стандартизации» теста. Однако это обуславливало и основные проблемы: отсутствие должного метрологического обеспечения стабиллоплатформ в контексте актуального законодательства о единстве измерений и чрезмерное, на мой взгляд, влияние представ-

лений разработчиков этой техники и программного обеспечения на применявшиеся методики и трактовку результатов (Кубряк 2020). Необходимость стандартизации в стабиллометрии давно осознавалась специалистами разных стран (Bizzo et al. 1985; Kapteyn et al. 1983; Kodde et al. 1978; Standards... 1984) — обсуждались геометрия стабиллоплатформы, технические и метрологические характеристики, условия проведения тестов и способы анализа данных.

Несмотря на частое упоминание авторами и пользователями методик пионерского вклада отечественных ученых в исследования регуляции вертикальной позы, в частности работ Виктора Семёновича Гурфинкеля (Гурфинкель и др. 1965), развитие и распространение методик в постсоветский период шло преимущественно за счёт активности производителей оборудования

(Крикленко, Кубряк 2018), которые ориентировались на западный опыт, но часто механически. Среди прочего активно продвигались концепции группы с известным французским психологом Пьером-Мари Гаже (Conde-Vázquez et al. 2024), включая положение, что стабилоплатформа должна опираться на три точки, дословно: «...платформа имеет три вертикальных датчика силы (g_1, g_2, g_3), расположенные в вершинах строго равностороннего треугольника, один направлен вперёд по оси y , два других — назад по линии, параллельной оси x » (Vizzo et al. 1985). Вероятно, это привело в своё время к появлению в России образца треугольной стабилоплатформы, упоминавшегося, например, в заявке на патент RU 94038600/14 от 14.10.1994, но не вышедшего в широкую практику. Отдельная история, тоже связанная с французской школой, — почему в тесте Ромберга на стабилоплатформе каждую из фаз (открытые и закрытые глаза) предлагалось проводить точно по 51,2 секунды, что нашло отражение и в последующих, самых разных, публикациях (например, Gagey 2016; Jabnoun et al. 2019) как вариант стандарта и перешло в ранние отечественные решения для стабилотриетрии. Иными словами, конкретные методики теста Ромберга на стабилоплатформе связаны с принимавшимися в разное время взглядами на условия проведения стабилотриетрического исследования, требованиями к оборудованию и попытками стандартизации.

В этом контексте цель подготовки обзора о тесте Ромберга на стабилоплатформе связана с разбором этого типа тестов и является частью более широкой проблемы, рассматриваемой в серии для журнала «Интегративная физиология», — способствовать широкому обсуждению и развитию исследований регуляции вертикальной позы человека по опорным реакциям.

Этот обзор, близкий по формату к лекции, или «narrative review» (Baumeister 2013; Siddaway et al. 2019), подготовлен в рамках специальной серии, начавшейся обсуждением теста лимита стабильности (Кубряк 2025a) и оптокинетического теста на стабилоплатформе (Кубряк 2025b). В контексте проекта используются «невные» знания (Collins 2010).

Поиск тематических публикаций — в National Center for Biotechnology Information of U.S. National Library of Medicine (PubMed), а также в Российской государственной библиотеке (rsl.ru), Научной электронной библиотеке (eLIBRARY.RU) и университетских ресурсах, без чёткого ограничения периода работ.

Дискуссия об актуальности «классического» теста Ромберга

Тест Ромберга, или проба Ромберга, — это общее название группы методик, сходных по основному смыслу: сравнению устойчивости человека в вертикальной позе с закрытыми глазами и при открытых глазах, то есть в разных сенсорных условиях (Мезенчук, Кубряк 2022). Такое сравнение может выполняться субъективно — без использования измерительных приборов, и объективно — с помощью приборов в статике и в динамике. При этом клиницисты часто ограничиваются использованием безаппаратного варианта теста Ромберга, выражая в частных беседах мнение о достаточности такого способа. Соответственно это может отражать взгляд на неудобство или излишество тестирования с помощью измерительной техники. Однако дальше частных бесед идёт длительная публичная дискуссия о пользе или бесполезности собственно классического теста Ромберга — такое обсуждение ведётся с массового внедрения современных способов нейровизуализации и развития диагностики. При этом наиболее критично настроены специалисты в отоневрологии.

Возьмём, например, оценку диагностической эффективности модифицированных вариантов пробы Ромберга — тандемной пробы Ромберга и тандемной ходьбы — при выявлении вестибулярной патологии в амбулаторных условиях (Longridge, Mallinson 2010). В исследовании участвовали 52 пациента с подозрением на вестибулопатию и 44 участника в контрольной группе, сопоставимых по возрасту и полу, не имевших жалоб на головокружение или нарушения равновесия. Все испытуемые прошли трёхэтапное тестирование: с открытыми глазами, с закрытыми глазами и с заданным положением рук («сенсibiliзированный» протокол). Результаты этих авторов показали, что различий в успешности выполнения тандемной пробы Ромберга между группами не выявлено: 46% пациентов и 39% контрольных лиц справились с пробой с закрытыми глазами. Аналогично, при тандемной ходьбе статистически значимых различий между группами также не обнаружено. В то же время возраст оказал существенное влияние: среди участников младше 50 лет 63% успешно выполнили тандемную пробу Ромберга с закрытыми глазами, тогда как в группе старше 50 лет этот показатель составил лишь 45% ($p = 0,0002$). В итоге авторы приходят к выводу, что как классическая, так и модифицированная пробы Ромберга недостаточно

специфичны для диагностики вестибулярных расстройств, поскольку их результаты в значительной мере определяются возрастными изменениями (есть и другие сведения о ключевой роли возраста, например: Zahra et al. 2023), а не патологией вестибулярной системы как таковой. Таким образом, применение этих проб в качестве скрининговых инструментов для выявления вестибулярной дисфункции в клинической практике этим авторам представляется малопригодным.

Любопытная журнальная дискуссия под рубрикой «Нейромифы» (Counihan 2016; Turner 2016a, 2016b) отражает противоречие между исторической распространённостью пробы Ромберга и её ограниченной диагностической ценностью в современной практике. Тёрнер отмечает, что проба, изначально описанная как патогномичный признак спинной сухотки — поражения дорсальных столбов при нейросифилисе, — не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для выявления проприоцептивных нарушений и несет риск падения пациента. Он предлагает заменить её более безопасной и достаточно информативной оценкой позиционного чувства на пальце стопы пациента в положении лёжа. В ответ Каунайхан подчёркивает, что положительная проба — появление атаксии при закрытых глазах — является воспроизводимым признаком сенсорной атаксии и исключает вовлечение мозжечка, что сохраняет значимость теста. В итоге авторы сходятся на том, что проба Ромберга не подходит для скрининга, но может быть полезна в рамках комплексного анализа.

В обзоре Коэн (Cohen 2019) подчёркивается, что классическая проба Ромберга не рекомендуется для скрининга вестибулярных нарушений. Вместо неё автор выделяет модифицированный клинический тест сенсорного взаимодействия и равновесия (mCTSIB), в частности условие стояния на мягкой поверхности с закрытыми глазами — как более чувствительный и специфичный инструмент оценки постурального контроля при вестибулопатиях. При этом эффективность теста зависит от стандартизации условий (например, выполнение без обуви) и может быть снижена у пациентов с периферической нейропатией или после эндопротезирования суставов. Таким образом, современная интерпретация пробы Ромберга в скрининге вестибулярных расстройств предполагает использование именно mCTSIB, а не классического варианта.

Консенсусная позиция в наши дни хотя и оставляет пробу Ромберга в арсенале врачей,

но указывает на её ограничения. Так, в международном дельфи-исследовании (Leemeyer et al. 2025) достигнут консенсус о включении пробы Ромберга в набор из 17 диагностических тестов, подлежащих оценке в проспективном исследовании точности диагностики вертиго в условиях первичной помощи. Несмотря на то что проба Ромберга не рекомендована в голландском клиническом руководстве для врачей общей практики, она была добавлена в общий протокол по итогам экспертного обсуждения — как потенциально полезный элемент комплексной оценки постурального контроля при вертиго. Отмечено, что её диагностическую ценность следует рассматривать не изолированно, а в сочетании с другими тестами, такими как тандемная ходьба и модифицированный клинический тест сенсорного взаимодействия и равновесия (mCTSIB).

Одним из ответов на имеющийся давно запрос о повышении значимости тестов в вертикальном положении испытуемого и с изменяемыми сенсорными условиями стало появление аппаратных (объективных) методов, в частности с применением стабиллоплатформ. Сегодня тест Ромберга на стабиллоплатформе часто применяется в обычной практике и в диссертационных исследованиях (Кубряк, Кривошей 2016; Кубряк и др. 2023), позволяя повысить значимость исследования по сравнению с «классическим». Существуют данные о высокой диагностической ценности модифицированных вариантов теста на стабиллоплатформе (например, Kesler et al. 2024; Schönberg et al. 2024; Sung et al. 2025), также и в часто подвергаемой сомнению для применения теста Ромберга области отоневрологии (Anagnostou et al. 2025).

Тест Ромберга на стабиллоплатформе

Тест Ромберга в данном случае представляет собой стандартизованную процедуру оценки постурального контроля, в ходе которой на стабиллоплатформе регистрируются параметры статической устойчивости человека в условиях последовательного изменения доступности зрительной информации. Обычно тест включает два последовательных этапа: первый — спокойное стояние на стабиллоплатформе с открытыми глазами, второй — с закрытыми глазами при сохранении той же постановки стоп и вертикальной позы тела (рис. 1).

Вариативность процедуры теста может быть обусловлена различной постановкой стоп и позицией головы (Gallamini et al. 2021); звуковым

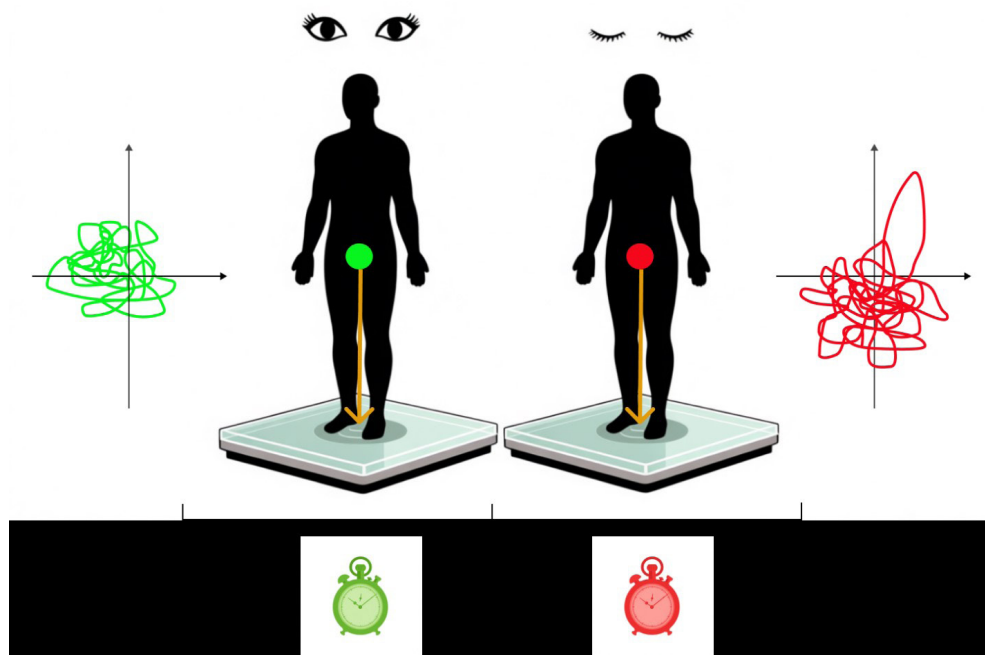


Рис. 1. Схематическое изображение варианта теста Ромберга на стабиллоплатформе

Примечание: вертикально стоящий человек (спокойное стояние) выполняет по инструкции тест, включающий две одинаковые по длительности фазы, размечаемые голосовой командой — первая с открытыми глазами (соответствует зелёный цвет) и вторая с закрытыми (соответствует красный цвет), с условной статокинезиограммой, отображающей колебания связанного с центром тяжести (отмечено цветным кружком) общего центра давления (ОЦД) человека на опору в прямоугольной системе координат.

Fig. 1. Schematic illustration of a Romberg test performed on a stabilometric platform

Note: a participant standing quietly in an upright posture follows verbal instructions to complete a two-phase test of equal duration, each phase initiated by an auditory cue. The first phase is conducted with eyes open (indicated in green), and the second with eyes closed (indicated in red). A representative stabilogram is shown, depicting the sway trajectory of the participant's center of pressure (CoP) in the sagittal and frontal planes within a Cartesian coordinate system.

фоном (Lubetzky et al. 2025; Zarei et al. 2022); наличием или отсутствием специальной когнитивной задачи, фокусировкой взгляда в первой фазе (например, на условной «мишени», Zemp et al. 2025); числом измерений, в том числе в серии с меняющимися свойствами опоры (Серебряков 2020; Anagnostou et al. 2025; Behtani et al. 2023), различной длительностью теста (Кравцова и др. 2023; Мельников и др. 2022), использованием обуви (Reutimann et al. 2022), стойкой на одной или двух ногах (Xue et al. 2025) и так далее.

Таким образом, тест Ромберга на стабиллоплатформе в современной практике представляет собой стандартизованную, но методологически вариабельную процедуру оценки постурального контроля, основанную на сравнении параметров устойчивости человека при открытых и закрытых глазах, которая в отличие от «классической» пробы базируется на объективно измеряемых данных.

Моторный контроль и нейрофизиологический смысл теста Ромберга

Регуляция вертикальной позы человека представляет собой интегративный процесс, в котором центральная нервная система объединяет мультисенсорную информацию — зрительную, вестибулярную и проприоцептивную — для обеспечения постуральной устойчивости и адаптации к изменяющимся условиям внешней среды (MacKinnon 2018; Takakusaki 2017). Открытие и закрытие глаз служат экспериментальным инструментом для оценки вклада зрительной модальности в постуральный контроль: при закрытых глазах исключается визуальный поток, что значительно усиливает зависимость от вестибулярных и проприоцептивных сигналов и, как следствие, обычно снижает стабильность стояния.

В условиях вертикального стояния с открытыми глазами зрительная система обеспечивает

соответствующую коррекцию положения тела во внешнем пространстве, что возможно при выработке точной внутренней модели тела (вертикали). При закрытых глазах теряется возможность использовать внешние ориентиры, и постуральный контроль всё больше опирается на гравитационно обусловленные вестибулярные сигналы и проприоцептивную информацию от нижних конечностей и тела. Это обычно сопровождается увеличением амплитуды и скорости колебаний центра давления, что отражает снижение эффективности центральной компенсации и возрастание неопределённости в оценке пространственной ориентации (MacKinnon 2018). Нейроанатомическую основу автоматического постурального контроля составляют структуры ствола мозга, в частности ретикулоспинальная и вестибулоспинальная системы. Вестибулярные ядра, особенно латеральное ядро Дейтерса, получают афферентные сигналы от отолитовых органов (утрикулы и саккулы), чувствительных к линейным ускорениям и гравитации, и через вестибулоспинальный тракт модулируют тонус антигравитационных мышц, преимущественно разгибателей (MacKinnon 2018; Takakusaki 2017). Параллельно ретикулоспинальные нейроны, расположенные в вентральной и дорсальной частях мосто-медулярной ретикулярной формации, реализуют топографически организованное влияние на спинальные мотонейроны: вентральные отделы способствуют усилению мышечного тонуса, в то время как дорсальные — его подавлению. Эти системы функционируют в автоматическом режиме, остаются в значительной степени вне сознательного контроля и обеспечивают базовую постуральную устойчивость даже в отсутствие коркового участия.

Однако при изменении сенсорных условий, например при закрытии глаз, возрастает роль когнитивных механизмов постурального контроля. Ключевым компонентом этого процесса является формирование «схемы тела» и внутренней модели вертикальности в височно-теменной ассоциативной коре, куда сходятся зрительные, соматосенсорные и вестибулярные сигналы (Takakusaki 2017). Эта корковая репрезентация используется в премоторных и дополнительных моторных областях для построения программ предвосхищающей постуральной коррекции, которые реализуются через кортико-ретикулярные и кортико-вестибулярные проекции.

Таким образом, переход от состояния с открытыми к закрытым глазам связан с динамической перестройкой нейросенсорных при-

ритетов постурального контроля: от зрительно-ориентированной стратегии к стратегии, опирающейся на вестибуло-проприоцептивную информацию. Это переключение сопровождается снижением постуральной устойчивости и повышенной вариабельностью положения тела, что отражает функциональную значимость зрительного входа для точной оценки вертикали. Подобный механизм лежит в основе стандартных клинических тестов, таких как проба Ромберга, и служит чувствительным индикатором целостности как автоматических, так и когнитивных компонентов постурального контроля, что особенно актуально при оценке риска падений у пациентов с неврологическими нарушениями (MacKinnon 2018).

Важный акцент — мультисенсорная интеграция, через которую реализуется регуляция вертикальной позы при открывании и закрытии глаз. Проба Ромберга — особенно ее модифицированный вариант на неустойчивой опоре — выявляет способность к компенсации потери зрительного входа за счёт вестибулярной и проприоцептивной информации. При патологии, например болезни Паркинсона, нарушается динамическая перестройка мультисенсорной интеграции (Roitman et al. 2025). Уже на ранних стадиях заболевания отмечается дегенерация отолитовой части вестибулярной системы, что подтверждается снижением амплитуды глазодвигательных вестибулярных миогенных потенциалов и нарушением восприятия субъективной вертикали. Одновременно страдает проприоцепция нижних конечностей из-за периферической и центральной нейропатии, а также дисфункции базальных ганглиев и холинергических путей, включая *pedunculopontine nucleus* (PPN), играющее особую роль (French, Muthusamy 2018). В результате при закрытых глазах и дополнительно сниженной надёжности соматосенсорной информации (например, при стоянии на мягкой поверхности) пациенты с болезнью Паркинсона демонстрируют выраженную неустойчивость, увеличение амплитуды и скорости колебаний центра давления, а в тяжёлых случаях — падения. Это отражает неспособность к адекватной перестройке стратегии постурального контроля при сенсорном конфликте или депривации. На рисунке 2 представлено упрощённое схематическое обобщение приводимых в данном обзоре представлений о нейрофизиологии моторного контроля.

Нейрофизиологической основой этого дефицита служит сочетанное нарушение как автоматических (стволомозговых и спинальных)

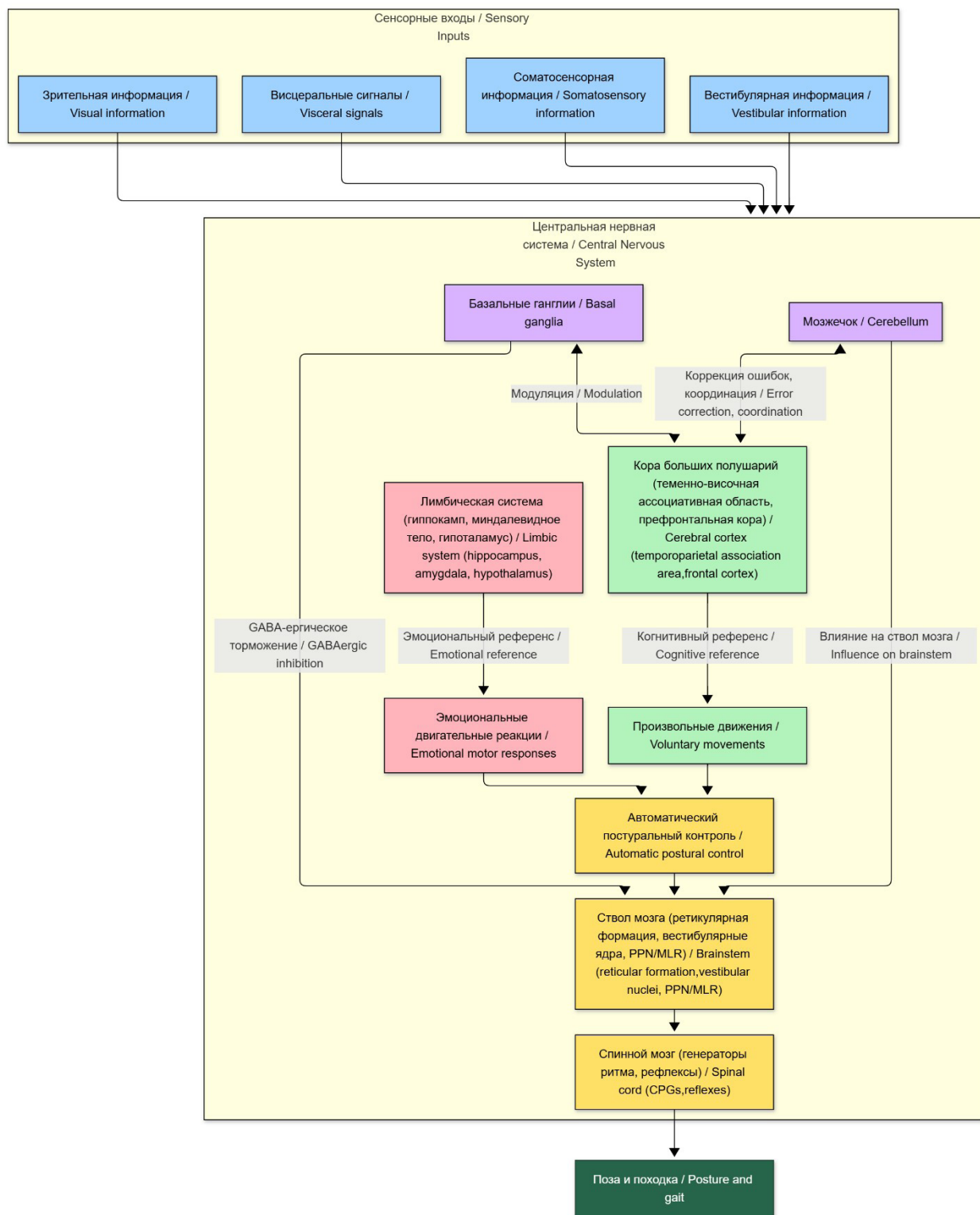


Рис. 2. Иерархическая модель нейронных механизмов регуляции вертикальной позы и походки, включая мультисенсорную интеграцию и автоматический контроль

Fig. 2. Hierarchical model of the neural mechanisms underlying vertical posture and gait control, incorporating multisensory integration and automatic control

механизмов, так и когнитивных процессов мультисенсорной интеграции. В частности, холинергическая дегенерация PPN и базального ядра переднего мозга ухудшает модуляцию альфаритмов, расширяет «временное окно связывания» мультисенсорных сигналов и снижает гибкость перераспределения весов между сенсорными модальностями. Вследствие этого даже у пациентов без выраженных двигательных нарушений наблюдается повышенный риск падений в условиях пробы Ромберга на стабиллоплатформе, что подчёркивает центральную роль мультисенсорной дезинтеграции, а не только ригидности или брадикинезии в патогенезе постуральной неустойчивости при болезни Паркинсона (Roystman et al. 2025).

Центральным принципом является иерархическая интеграция сенсорной информации на нескольких уровнях центральной нервной системы. В условиях изменения сенсорного обеспечения система перераспределяет сенсорные веса, что может сопровождаться повышенной вариабельностью позы и требует для надёжной работы целостности всех уровней иерархии. Нарушения на любом из этих уровней — особенно при нейродегенеративных заболеваниях, таких как, например, болезнь Паркинсона, — приводят к изменению стратегии поддержания позы, что возможно количественно определить с помощью подобных тесту Ромберга исследований на стабиллоплатформе.

Принцип оценки результатов

Оценка результатов пробы Ромберга на стабиллоплатформе в современной постурографии основана на количественном сравнении параметров колебаний общего центра давления (ОЦД) в двух условиях — с открытыми (ОГ) и закрытыми (ЗГ) глазами. Ключевым показателем считается «коэффициент (или индекс) Ромберга», рассчитываемый как отношение выбранного стабиллометрического параметра при ЗГ к его значению при ОГ, например длины траектории ОЦД (Paolucci et al. 2018). В России чаще используют площади статокинезиограммы (например, Гераскина и др. 2022) или дают оценку без детального уточнения выбора параметров для расчёта, основываясь на готовой интерпретации программного обеспечения стабиллоплатформы (например, Литвина и др. 2024). В целом, расчёт проводится по обобщённой формуле:

$$\text{Коэффициент Ромберга} = \left(\frac{\text{Параметр ЗГ}}{\text{Параметр ОГ}} \right) \times 100\%$$

У здоровых лиц коэффициент обычно превышает 100%, что отражает физиологическое увеличение постуральных колебаний при исключении зрительной информации. У пациентов с определёнными патологиями интерпретация коэффициента требует особого внимания. Например, у пациентов с болезнью Паркинсона коэффициент Ромберга может быть ниже 100% (в среднем $94,3 \pm 19,3\%$ против $147,4 \pm 120,6\%$ у контроля, $p = 0,025$), что свидетельствует о неэффективности зрительной афферентации для стабилизации вертикальной позы при данном заболевании (Paolucci et al. 2018).

Следует особо отметить, что у здоровых молодых взрослых надёжность коэффициента Ромберга при повторных измерениях в условиях спокойного стояния низкая — значения внутриклассовой корреляции не превышают 0,4 для общей траектории ОЦД, хотя становятся приемлемыми (0,49–0,71) при анализе только колебаний более 0,1 Гц (Tjernström et al. 2015). То есть классический коэффициент Ромберга может быть нестабильным индивидуальным показателем, особенно в условиях, когда сенсорные входы избыточны и центральная нервная система свободно переключает стратегии постурального контроля. С нашей точки зрения, повышение однозначности и надёжности коэффициента Ромберга возможно при использовании расчётного показателя, менее подверженного потере информации о реальной траектории ОЦД, чем площадь или длина статокинезиограммы (Grokhovskii, Kubryak 2018).

В клинических выборках коэффициент Ромберга приобретает прогностическую значимость. Так, у пациентов, обследованных по поводу головокружения, объективная неустойчивость (длина траектории ОЦД с открытыми и закрытыми глазами выше нормативных значений) была ассоциирована с высоким риском смерти в отдалённом периоде. У пациентов с объективно выявленной постуральной неустойчивостью риск смерти в течение длительного периода наблюдения статистически значимо выше на 44% по сравнению с устойчивыми пациентами, даже после учёта влияния возраста, пола и сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска (Berge et al. 2022). При этом в данной работе наличие канального пареза с неустойчивостью не коррелировало, что подчёркивает важность дифференциации субъективного головокружения от объективной постуральной дисфункции.

У пациентов с хронической постинсультной гемиплегией наблюдаются значимо большие колебания ОЦД в обоих условиях (ОГ и ЗГ), особенно в переднезаднем направлении. Здесь

зрение не улучшает постуральную устойчивость в той же степени, что у здоровых лиц (Sawacha et al. 2013). Более того, у таких пациентов отмечается умеренная корреляция (коэффициент Пирсона $R = 0,8-0,9$) между инструментальными параметрами постурографии (особенно скоростью ОЦД в переднезаднем направлении) и клиническими шкалами, такими как тест «Встать-пройти» (TUG) и шкала Берга (Sawacha et al. 2013). Это указывает на то, что инструментальные и клинические методы оценивают разные, хотя и частично перекрывающиеся, аспекты постурального контроля — первый отражает квазистатическую нестабильность, второй — функциональную мобильность.

Существуют сведения, что связанная с возрастом тугоухость сопровождается увеличением постуральной нестабильности и перераспределением сенсорных весов — у пожилых людей с потерей слуха выявляется повышенная зависимость от соматосенсорной информации, что, однако, не компенсирует общее ухудшение постурального контроля из-за одновременного снижения проприоцептивной и тактильной чувствительности (Vehtani et al. 2023). Исторически проба Ромберга разрабатывалась для выявления нарушений проприоцепции при спинной сухотке, однако позднее было показано, что она также чувствительна к нарушениям вестибулярной и зрительной систем (Мезенчук, Кубряк 2022; Berge et al. 2022; Halmágyi, Curthoys 2021). Тем не менее в острой фазе вестибулярного синдрома проба Ромберга уступает по диагностической ценности методам, основанным на окуломоторных признаках (например, HINTS), а у хронических пациентов её прогностическое значение связано скорее с общим состоянием здоровья и наличием сопутствующих факторов риска, чем с наличием периферического вестибулярного синдрома.

Обобщая данные цитированных здесь источников, можно сказать, что полная оценка пробы Ромберга на стабиллоплатформе требует:

- 1) выбора адекватной методики, варианта теста (наиболее подходящего цели, учитывающего нюансы исследования);
- 2) трактовки результата не только по «стандартному» коэффициенту Ромберга, но и по другим параметрам ОЦД;
- 3) учёта частотного спектра колебаний, особенно при повторных измерениях;
- 4) интерпретации значений коэффициента Ромберга в контексте выборки — у здоровых он отражает сенсорную избыточность, у пациентов — потенциальный дефицит сенсорной интеграции.

Кроме того, у пациентов оценка результатов типового теста Ромберга может требовать дополнения инструментальной оценки клиническими функциональными тестами для более корректной характеристики постуральных нарушений.

Стандартизация и нормативные значения

Ключевой проблемой разработки надёжных и широко применимых нормативов различных тестов, включая пробу Ромберга на стабиллоплатформе, как обсуждалось выше, остаются вопросы адекватной стандартизации измерений (Carrick et al. 2019; Scoppa et al. 2013; Yamamoto et al. 2018). В России нами была инициирована попытка достижения национального консенсуса специалистов, который бы мог предшествовать разработке стандарта (Иванова и др. 2019), неоднократно поднимались вопросы метрологического обеспечения измерений на стабиллоплатформах (Grohovsky, Kubryak 2014).

Попытки разработать локальные нормативы или собственные представления о нормах «раскачивания» для отдельных торговых марок стабиллоплатформ периодически проводятся (Goble, Baweja 2018; Eriksen, Hougaard 2023). При большом уважении к попыткам разработки нормативов, следует учитывать их недостатки, например для исследования Эриксона и Хоугарда (Eriksen, Hougaard 2023). Здесь, во-первых, в окончательный анализ были включены только те участники, которые успешно выполнили все баланс-тесты ($n = 570$ из 721), что привело к исключению 151 человека, преимущественно пожилого возраста, которым было трудно выполнить наиболее сложные тесты. Такой подход, известный как «анализ полных наблюдений», потенциально вызывает смещение выборки в сторону более постурально устойчивых и, вероятно, более физически активных индивидов, что может ограничивать репрезентативность полученных нормативных значений, особенно для старшей возрастной группы. Во-вторых, в исследовании не учитывался уровень физической активности участников — фактор, доказанно влияющий на постуральную устойчивость и способный вносить существенный вклад в межиндивидуальную вариабельность результатов. В-третьих, все измерения проводились только с открытыми глазами и в привычной обуви. Это ограничивает сопоставимость данных с общепринятыми протоколами статической постурографии, в частности с классической пробой Ромберга,

предполагающей сравнение условий «глаза открыты / глаза закрыты» и выполнение теста без обуви. Кроме того, принятая возрастная стратификация (20–40, 41–60 и 61–86 лет), вероятно, не в полной мере отражает физиологически обоснованные изменения, где наилучшая устойчивость наблюдается в раннем и среднем взрослом возрасте. Такое деление может маскировать сходство показателей между молодыми и средневозрастными участниками.

Примером методологически выверенного подхода к формированию нормативной базы данных для стабилметрического тестирования в специфической выборке может служить исследование военных (Pletcher et al. 2017). Целью работы стало установление референтных значений для показателей постуральной стабильности, полученных с помощью «Sensory Organization Test» (SOT) среди военнослужащих подразделений специального назначения США. Выборка исследования включала 542 активных военнослужащих из четырех подразделений специального назначения, что обеспечило репрезентативность для данной категории военных и возможность внутригруппового сравнения. Использование стандартизированного протокола SOT с шестью условиями, каждое из которых выполнялось трижды, позволило объективно оценить вклад соматосенсорной, визуальной и вестибулярной систем в постуральный контроль. Основные итоговые показатели — условные баллы равновесия, композитный индекс, а также сенсорные коэффициенты — были получены с высокой степенью воспроизводимости, что подтверждает надёжность используемой методики. Авторы учли специфику исследуемой популяции: отличный уровень физической подготовки, различия в тактической нагрузке между подразделениями, а также отсутствие женщин в выборке, что соответствовало реальным условиям военной службы. Статистический анализ с применением непараметрических методов с коррекцией Бонферрони обеспечил корректное сравнение между группами и выявление достоверных межгрупповых различий по ряду условий теста и сенсорных коэффициентов. Данное исследование может служить образцом при разработке нормативных значений для стабилметрии в других специализированных или клинических популяциях. Оно демонстрирует важность строгого стандартизированного протокола тестирования, адаптации методики к особенностям целевой группы, а также необходимость учета внутригрупповой вариабельности. Похожие примеры разработки локальных нормативов (Henry et al.

2022; Karch et al. 2019) могут быть хорошим ориентиром для подготовки собственных баз данных.

Общие рекомендации для разработки нормативов в стабилметрии можно вывести также из недавно проведенного мета-анализа (Julienne et al. 2024). Следует избегать методологической гетерогенности, выражающейся в использовании нестандартизированных протоколов, разнородных параметров движения ОЦД и условий тестирования. Необходимо стратифицировать данные по полу и возрастным группам, учитывая, что женщины демонстрируют большую стабильность вертикальной позы с закрытыми глазами, а критические периоды неустойчивости приходятся на возраст до 8 и после 50 лет. Для обеспечения клинической значимости обязательно предоставление полной демографической и антропометрической информации об участниках. Важными шагами являются унификация параметров оценки и стандартизация экспериментальных условий для достижения сопоставимости и надёжности нормативных данных, использование адекватного оборудования.

Заключение

Тест Ромберга на стабилплатформе имеет значимость как метод оценки целостности систем, обеспечивающих постуральный контроль, при условии его корректной стандартизации и адекватной интерпретации результатов. Современные данные свидетельствуют, что диагностическая ценность теста возрастает при его интеграции в комплексные протоколы, включающие как инструментальные оценки, так и двигательные шкалы. Перспективным представляется использование теста для выявления ранних нарушений мультисенсорной интеграции, характерных, например, для нейродегенеративных заболеваний. При этом надёжность и сопоставимость результатов зависят от метрологического обеспечения оборудования, унификации условий проведения и стратификации нормативных данных. В прикладном контексте это подчёркивает важность разработки не только аппаратных решений, но и методологических рекомендаций, способных обеспечить воспроизводимость и клиническую применимость получаемых данных. Таким образом, дальнейшее развитие теста Ромберга на стабилплатформе должно идти по пути синтеза технической точности, физиологической обоснованности и практической ориентированности.

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

- Гераскина, Л. А., Галаева, А. А., Шейхова, Р. Д. и др. (2022) Нарушения равновесия при хронической ишемии головного мозга: сравнительная эффективность различных методов коррекции. *Нервные болезни*, № 4, с. 3–11. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12928>
- Гурфинкель, В. С., Коц, Я. М., Шик, М. А. (1965) *Регуляция позы человека*. М.: Наука, 256 с.
- Иванова, Г. Е., Исакова, Е. В., Кривошей, И. В. и др. (2019) Формирование консенсуса специалистов в применении стабиллометрии и биоуправления по опорной реакции. *Вестник восстановительной медицины*, № 1, с. 16–21.
- Кравцова, Е. Н., Мейгал, А. Ю., Кульгова, Е. Д., Дворянчиков, В. В. (2023) Влияние возраста на относительный вклад сенсорных систем в контроль вертикальной стойки здорового человека. *Российская оториноларингология*, т. 22, № 4 (125), с. 8–12. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-8-12>
- Крикленко, Е. А., Кубряк, О. В. (2018) Анализ научной области на примере исследования российских патентов. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*, № 4, с. 229–241. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.4.12>
- Кубряк, О. В. (2020) Как техника предшествует науке (на примере силовых платформ). *Гуманитарный вестник МГТУ им. Н. Э. Баумана*, № 2 (82), с. 1–13. <https://doi.org/10.18698/2306-8477-2020-2-656>
- Кубряк, О. В. (2025a) 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. (2025b) Оптикинетиический тест на стабиллоплатформе. *Интегративная физиология*, т. 6, № 2, с. 142–160. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-142-160>
- Кубряк, О. В., Кривошей, И. В. (2016) Анализ научной области на примере обзора диссертационных работ. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*, № 6, с. 52–68. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2016.6.04>
- Кубряк, О. В., Мезенчук, А. И., Пак, С. А. (2023) Применение стабиллоплатформ и корпус экспертов в российских диссертациях за 2016–2022 годы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, т. 22, № 2, с. 105–114. <https://doi.org/10.17816/430299>
- Литвина, Л. Д., Конева, Е. С., Зайцев, В. П. (2024) Влияние стабиллометрической платформы на снижение риска падений у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: рандомизированное контролируемое исследование. *Курортная медицина*, № 4, с. 34–42. https://doi.org/10.24412/2304-0343-2024_4_34
- Мезенчук, А. И., Кубряк, О. В. (2022) Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на стабиллоплатформе. *Альманах клинической медицины*, т. 50, № 5, с. 335–347. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-040>
- Мельников, А. А., Смирнова, П. А., Николаев, Р. Ю., Федоров, А. М. (2022) Взаимосвязь показателей равновесия позы в тестах разной сложности стояния. *Человек. Спорт. Медицина*, т. 22, № S1, с. 28–33.
- Серебряков, А. И. (2020) Определение показателей баланса тела студентов методом стабиллометрии. *Вестник Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта*, № 4 (109), с. 85–90.
- Anagnostou, E., Gamvroula, A., Koufli, M. et al. (2025) A refined vestibular romberg test to differentiate somatosensory from vestibular-induced disequilibrium. *Diagnostics*, vol. 15, no. 13, article 1621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15131621>
- Baumeister, R. F. (2013) Writing a literature review. In: M. Prinstein (ed.). *The Portable Mentor*. New York: Springer Publ., pp. 119–132. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3994-3_8
- Behtani, L., Paromov, D., Moïn-Darbari, K. et al. (2023) Sensory reweighting for postural control in older adults with age-related hearing loss. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 12, article 1623. <https://doi.org/10.3390/brainsci13121623>
- Berge, J. E., Goplen, F. K., Aarstad, H. J. et al. (2022) The Romberg sign, unilateral vestibulopathy, cerebrovascular risk factors, and long-term mortality in dizzy patients. *Frontiers in Neurology*, vol. 13, article 945764. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.945764>
- Bizzo, G., Guillet, N., Patat, A. et al. (1985) Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 23, pp. 474–476. <https://doi.org/10.1007/BF02448937>
- Carrick, F. R., Hankir, A., Zaman, R., Wright, C. H. G. (2019) Metrological performance of instruments used in clinical evaluation of balance. *Psychiatria Danubina*, vol. 31, no. 3, pp. 324–330.
- Cohen, H. S. (2019) A review on screening tests for vestibular disorders. *Journal of Neurophysiology*, vol. 122, no. 1, pp. 81–92. <https://doi.org/10.1152/jn.00819.2018>

- Collins, H. (2010) *Tacit and explicit knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 200 p.
- Conde-Vázquez, O., Calvo-Moreno, S. O., Villeneuve, P. (2024) Pierre-Marie Gagey and the evolution of posturology: Unraveling the complexity of the fine postural control system. *Cureus*, vol. 16, no. 9, article e69052. <https://doi.org/10.7759/cureus.69052>
- Counihan, T. J. (2016) Romberg sign and neuromyology. *Practical Neurology*, vol. 16, no. 5, article 421. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001502>
- Eriksen, N. D., Hougaard, D. D. (2023) Age- and gender-specific normative data on computerized dynamic posturography in a cohort of Danish adults. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 280, no. 5, pp. 2191–2200. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07706-y>
- French, I. T., Muthusamy, K. A. (2018) A review of the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 10, article 99. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00099>
- Gagey, P.-M. (2016) International standardization of clinical stabilometry (Minutes of the meeting of posturologists, Paris 07.10.2015). *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal*, vol. 14, article 315. <https://doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2016.14.315>
- Gallamini, M., Piastra, G., Lucarini, S. et al. (2021) Revisiting the instrumented Romberg Test: Can today's technology offer a risk-of-fall screening device for senior citizens? An experience-based approach. *Life*, vol. 11, no. 2, article 161. <https://doi.org/10.3390/life11020161>
- Goble, D. J., Baweja, H. S. (2018) Postural sway normative data across the adult lifespan: Results from 6280 individuals on the Balance Tracking System balance test. *Geriatrics & Gerontology International*, vol. 18, no. 8, pp. 1225–1229. <https://doi.org/10.1111/ggi.13452>
- Grohovsky, S. S., Kubryak, O. V. (2014) Metrological assurance of stabilometric study. *Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 4, pp. 196–199. <https://doi.org/10.1007/s10527-014-9451-0>
- Grokhovskii, S. S., Kubryak, O. V. (2018) A method for integral assessment of the effectiveness of posture regulation in humans. *Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 2, pp. 138–141. <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9799-7>
- Halmágyi, G. M., Curthoys, I. S. (2021) Vestibular contributions to the Romberg test: Testing semicircular canal and otolith function. *European Journal of Neurology*, vol. 28, no. 9, pp. 3211–3219. <https://doi.org/10.1111/ene.14942>
- Henry, N. E., Weart, A. N., Miller, E. M. et al. (2022) Normative data for the NeuroCom Sensory Organization Test in United States Military Academy boxers. *International Journal of Sports Physical Therapy*, vol. 17, no. 3, pp. 366–377. <https://doi.org/10.26603/001c.32547>
- Jabnoun, S., Borji, R., Sahli, S. (2019) Postural control of Parkour athletes compared to recreationally active subjects under different sensory manipulations: A pilot study. *European Journal of Sport Science*, vol. 19, no. 4, pp. 461–470. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1527948>
- Julienne, A., Verbecque, E., Besnard, S. (2024) Normative data for instrumented posturography: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 18, article 1498107. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1498107>
- Kapteyn, T. S., Bles, W., Njikiktjien, C. J. et al. (1983) Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie*, vol. 24, no. 7, pp. 321–326. PMID: [6638321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6638321/)
- Karch, S. J., Lawson, B. D., Milam, L. S. (2019) Defining normal balance for army aviators. *Military Medicine*, vol. 184, no. 7-8, pp. e296–e300. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz064>
- Kesler, K., Glassman, S. D., Gum, J. L. et al. (2024) Quantitative Romberg on a force plate: Objective assessment before and after surgery for cervical spondylotic myelopathy. *Spine*, vol. 49, no. 15, pp. 1098–1102. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004814>
- Kodde, L., Nieuwenhuizen, J., Massen, C. H. (1978) The influence of platform geometry on stabilograms. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 23, no. s1, pp. 260–261. <https://doi.org/10.1515/bmte.1978.23.s1.260>
- Leemeyer, A.-R., Ross, A. K., Bruintjes, T. D. et al. (2025) Identifying tests to evaluate in a diagnostic accuracy study for patients with vertigo in general practice: A Delphi study. *BMC primary care*, vol. 26, no. 1, article 238. <https://doi.org/10.1186/s12875-025-02920-z>
- Longridge, N. S., Mallinson, A. I. (2010) Clinical romberg testing does not detect vestibular disease. *Otology & Neurotology*, vol. 31, no. 5, pp. 803–806. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181e3deb2>
- Lubetzky, A. V., Cosetti, M., Harel, D. et al. (2025) Frequency analyses of postural sway demonstrate the use of sounds for balance given vestibular loss. *Gait & Posture*, vol. 117, pp. 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2024.12.013>
- MacKinnon, C. D. (2018) Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 159, pp. 3–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00001-X>
- Paolucci, T., Iosa, M., Morone, G. et al. (2018) Romberg ratio coefficient in quiet stance and postural control in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, vol. 39, no. 8, pp. 1355–1360. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3423-1>
- 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>

- Reutimann, S., Hill-Strathy, M., Krewer, C. et al. (2022) Influence of footwear on postural sway: A systematic review and meta-analysis on barefoot and shod bipedal static posturography in patients and healthy subjects. *Gait & Posture*, vol. 92, pp. 302–314. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.11.022>
- Roytman, S., Paalanen, N., Carli, G. et al. (2025) Multisensory mechanisms of gait and balance in Parkinson's disease: An integrative review. *Neural Regeneration Research*, vol. 20, no. 1, pp. 82–92. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01484>
- Sawacha, Z., Carraro, E., Contessa, P. et al. (2013) Relationship between clinical and instrumental balance assessments in chronic post-stroke hemiparesis subjects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 10, article 95. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-95>
- Schönberg, N. K. T., Poppel, J., Howell, D. et al. (2024) Instrumented balance error scoring system in children and adolescents — a cross sectional study. *Diagnostics*, vol. 14, no. 5, article 513. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050513>
- Scoppa, F., Capra, R., Gallamini, M., Shiffer, R. (2013) Clinical stabilometry standardization: basic definitions — acquisition interval — sampling frequency. *Gait & Posture*, vol. 37, no. 2, pp. 290–292. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.009>
- Siddaway, A. P., Wood, A. M., Hedges, L. V. (2019) How to do a systematic review: A best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annual Review of Psychology*, vol. 70, pp. 747–770. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>
- Standards for building a vertical forces platform for clinical stabilometry: An immediate need. Association française de posturologie. (1984) *Agressologie*, vol. 25, no. 9, pp. 1001–1002. PMID: 6507767
- Sung, P., Lee, D. (2025) Dynamic sensory integration and visual reliance modulation during postural control in older adults with chronic low back pain. *European Spine Journal*. [Online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00586-025-09574-6> (accessed 10.11.2025).
- Takakusaki, K. (2017) Functional neuroanatomy for posture and gait control. *Journal of Movement Disorders*, vol. 10, no. 1, pp. 1–17. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062>
- Tjernström, F., Björklund, M., Malmström, E.-M. (2015) Romberg ratio in quiet stance posturography — Test to retest reliability. *Gait & Posture*, vol. 42, no. 1, pp. 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.12.007>
- Turner, M. R. (2016a) Preface to 'Neuromythology'. *Practical Neurology*, vol. 16, no. 4, article 315. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001407>
- Turner, M. R. (2016b) Romberg's test no longer stands up. *Practical Neurology*, vol. 16, no. 4, article 316. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001365>
- Xue, X., Zheng, S., Wang, Z. et al. (2025) Sensory reweighting revealed by superior parietal cortex-based functional connectivity in chronic ankle instability: A resting-state fMRI study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 57, no. 10, pp. 2216–2226. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003762>
- Yamamoto, M., Ishikawa, K., Aoki, M. et al. (2018) Japanese standard for clinical stabilometry assessment: Current status and future directions. *Auris Nasus Larynx*, vol. 45, no. 2, pp. 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.06.006>
- Zahra, S., Waris, M., Ain, Q. U., Sajjad, Y. (2023) Normative data of modified Romberg balance test for risk of fall in elderly population of Pakistan. *Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 73, no. 3, pp. 515–519. <https://doi.org/10.47391/JPMA.6238>
- Zarei, H., Norasteh, A. A., King, L. (2022) The effect of auditory cues on static postural control: A systematic review and meta-analysis. *Audiology and Neurotology*, vol. 27, no. 6, pp. 427–436. <https://doi.org/10.1159/000525951>
- Zemp, D. D., Dinacci, D., Galati, S. (2025) High rate of postural blindness in patients with idiopathic Parkinson's disease: A clinical observation. *Parkinson's Disease*, vol. 2025, article 9272217. <https://doi.org/10.1155/padi/9272217>

References

- Anagnostou, E., Gamvroula, A., Kouvli, M. et al. (2025) A refined vestibular romberg test to differentiate somatosensory from vestibular-induced disequilibrium. *Diagnostics*, vol. 15, no. 13, article 1621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15131621> (In English)
- Baumeister, R. F. (2013) Writing a literature review. In: M. Prinstein (ed.). *The Portable Mentor*. New York: Springer Publ., pp. 119–132. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3994-3_8 (In English)
- Behtani, L., Paromov, D., Moïn-Darbari, K. et al. (2023) Sensory reweighting for postural control in older adults with age-related hearing loss. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 12, article 1623. <https://doi.org/10.3390/brainsci13121623> (In English)
- Berge, J. E., Goplen, F. K., Aarstad, H. J. et al. (2022) The Romberg sign, unilateral vestibulopathy, cerebrovascular risk factors, and long-term mortality in dizzy patients. *Frontiers in Neurology*, vol. 13, article 945764. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.945764> (In English)
- Bizzo, G., Guillet, N., Patat, A. et al. (1985) Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 23, pp. 474–476. <https://doi.org/10.1007/BF02448937> (In English)

- Carrick, F. R., Hankir, A., Zaman, R., Wright, C. H. G. (2019) Metrological performance of instruments used in clinical evaluation of balance. *Psychiatry Danubina*, vol. 31, no. 3, pp. 324–330. (In English)
- Cohen, H. S. (2019) A review on screening tests for vestibular disorders. *Journal of Neurophysiology*, vol. 122, no. 1, pp. 81–92. <https://doi.org/10.1152/jn.00819.2018> (In English)
- Collins, H. (2010) *Tacit and explicit knowledge*. Chicago: University of Chicago Press, 200 p. (In English)
- Conde-Vázquez, O., Calvo-Moreno, S. O., Villeneuve, P. (2024) Pierre-Marie Gagey and the evolution of posturology: Unraveling the complexity of the fine postural control system. *Cureus*, vol. 16, no. 9, article e69052. <https://doi.org/10.7759/cureus.69052> (In English)
- Counihan, T. J. (2016) Romberg sign and neuromyology. *Practical Neurology*, vol. 16, no. 5, article 421. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001502> (In English)
- Eriksen, N. D., Hougaard, D. D. (2023) Age- and gender-specific normative data on computerized dynamic posturography in a cohort of Danish adults. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 280, no. 5, pp. 2191–2200. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07706-y> (In English)
- French, I. T., Muthusamy, K. A. (2018) A review of the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 10, article 99. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00099> (In English)
- Gagey, P.-M. (2016) International standardization of clinical stabilometry (Minutes of the meeting of posturologists, Paris 07.10.2015). *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal*, vol. 14, article 315. <https://doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2016.14.315> (In English)
- Gallamini, M., Piastra, G., Lucarini, S. et al. (2021) Revisiting the instrumented Romberg Test: Can today's technology offer a risk-of-fall screening device for senior citizens? An experience-based approach. *Life*, vol. 11, no. 2, article 161. <https://doi.org/10.3390/life11020161> (In English)
- Geraskina, L. A., Galaeva, A. A., Shejkhova, R. D. et al. (2022) Narusheniya ravnovesiya pri khronicheskoy ishemii golovnogo mozga: sravnitel'naya effektivnost' razlichnykh metodov korrektsii [Balance disorders in chronic cerebral ischemia: comparative effectiveness of different correction methods]. *Nervnye Bolezni*, no. 4, pp. 3–11. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12928> (In Russian)
- Goble, D. J., Baweja, H. S. (2018) Postural sway normative data across the adult lifespan: Results from 6280 individuals on the Balance Tracking System balance test. *Geriatrics & Gerontology International*, vol. 18, no. 8, pp. 1225–1229. <https://doi.org/10.1111/ggi.13452> (In English)
- Grohovsky, S. S., Kubryak, O. V. (2014) Metrological assurance of stabilometric study. *Biomedical Engineering*, vol. 48, no. 4, pp. 196–199. <https://doi.org/10.1007/s10527-014-9451-0> (In English)
- Grokhovskii, S. S., Kubryak, O. V. (2018) A method for integral assessment of the effectiveness of posture regulation in humans. *Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 2, pp. 138–141. <https://doi.org/10.1007/s10527-018-9799-7> (In English)
- Gurfinkel, V. S., Kots, Ya. M., Shik, M. L. (1965) *Regulyatsiya pozy cheloveka [Regulation of human posture]*. Moscow: Nauka Publ., 256 p. (In Russian)
- Halmágyi, G. M., Curthoys, I. S. (2021) Vestibular contributions to the Romberg test: Testing semicircular canal and otolith function. *European Journal of Neurology*, vol. 28, no. 9, pp. 3211–3219. <https://doi.org/10.1111/ene.14942> (In English)
- Henry, N. E., Weart, A. N., Miller, E. M. et al. (2022) Normative data for the NeuroCom Sensory Organization Test in United States Military Academy boxers. *International Journal of Sports Physical Therapy*, vol. 17, no. 3, pp. 366–377. <https://doi.org/10.26603/001c.32547> (In English)
- Ivanova, G. E., Isakova, E. V., Krivoshej, I. V. et al. (2019) Formirovanie konsensusa spetsialistov v primenenii stabilometrii i bioupravleniya po opornoj reaktivnoy reaktsii [Consensus-building in the application of stabilometry and biofeedback by support reaction]. *Vestnik vosstanovitel'noj meditsiny — Bulletin of Rehabilitation Medicine*, no. 1, pp. 16–21. (In Russian)
- Jabnoun, S., Borji, R., Sahli, S. (2019) Postural control of Parkour athletes compared to recreationally active subjects under different sensory manipulations: A pilot study. *European Journal of Sport Science*, vol. 19, no. 4, pp. 461–470. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1527948> (In English)
- Julienne, A., Verbecque, E., Besnard, S. (2024) Normative data for instrumented posturography: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 18, article 1498107. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1498107> (In English)
- Kapteyn, T. S., Bles, W., Njiokiktjien, C. J. et al. (1983) Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie*, vol. 24, no. 7, pp. 321–326. PMID: 6638321 (In English)
- Karch, S. J., Lawson, B. D., Milam, L. S. (2019) Defining normal balance for army aviators. *Military Medicine*, vol. 184, no. 7-8, pp. e296–e300. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz064> (In English)
- Kesler, K., Glassman, S. D., Gum, J. L. et al. (2024) Quantitative Romberg on a force plate: Objective assessment before and after surgery for cervical spondylotic myelopathy. *Spine*, vol. 49, no. 15, pp. 1098–1102. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004814> (In English)
- Kodde, L., Nieuwenhuizen, J., Massen, C. H. (1978) The influence of platform geometry on stabilograms. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 23, no. s1, pp. 260–261. <https://doi.org/10.1515/bmte.1978.23.s1.260> (In English)

- Kravtsova, E. N., Mejgal, A. Yu., Kul'gova, E. D., Dvoryanchikov, V. V. (2023) Vliyanie vozrasta na odnositel'nyj vklad sensorynykh sistem v kontrol' vertikal'noj stojki zdorovogo cheloveka [The influence of age on the relative contribution of sensory systems to the control of upright stance in healthy humans]. *Rossijskaya otorinolaringologiya — Russian Otorhinolaryngology*, vol. 22, no. 4 (125), pp. 8–12. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-8-12> (In Russian)
- Kriklenko, E. A., Kubryak, O. V. (2018) Analiz nauchnoj oblasti na primere issledovaniya rossijskikh patentov [Analyzing an academic field: the case of Russian patents]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny — Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*, no. 4, pp. 229–241. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.4.12> (In Russian)
- Kubryak, O. V. (2020) Kak tekhnika predshestvuet nauke (na primere silovykh platform). [How technology precedes science (through the example of force plates)]. *Gumanitarnyj vestnik MGTU im. N. E. Baumana — Humanities Bulletin of BMSTU*, no. 2, pp. 1–13. <https://doi.org/10.18698/2306-8477-2020-2-656> (In Russian)
- Kubryak, O. V. (2025a) 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. (2025b) Optokineticheskij test na stabiloplatfome [Optokinetic test on a stabilometric platform]. *Integrativnaya Fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 142–160. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-2-142-160> (In Russian)
- Kubryak, O. V., Krivoshej, I. V. (2016) Analiz nauchnoj oblasti na primere obzora dissertatsionnykh rabot [Scientific field analysis based on the review of dissertation works]. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny — Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes*, no. 6, pp. 52–68. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2016.6.04> (In Russian)
- Kubryak, O. V., Mezenchuk, A. I., Pak, S. A. (2023) Primenenie stabiloplatfom i korpus ekspertov v rossijskikh dissertatsiyakh za 2016–2022 gody [The application of force plates and the community of experts in Russian dissertations for 2016–2022]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya — Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, vol. 22, no. 2, pp. 105–114. <https://doi.org/10.17816/430299> (In Russian)
- Leemeyer, A.-R., Ross, A. K., Bruintjes, T. D. et al. (2025) Identifying tests to evaluate in a diagnostic accuracy study for patients with vertigo in general practice: A Delphi study. *BMC primary care*, vol. 26, no. 1, article 238. <https://doi.org/10.1186/s12875-025-02920-z> (In English)
- Litvina, L. D., Koneva, E. S., Zajtsev, V. P. (2024) Vliyanie stabilometricheskoj platformy na snizhenie riska padenij u pozhilykh patsientov s khronicheskoj ishemiej golovnogogo mozga: randomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie [The influence of a stabilometric platform on reducing the risk of falls in elderly patients with chronic cerebral ischemia: A randomized controlled trial]. *Kurortnaya Meditsina*, no. 4, pp. 34–42. https://doi.org/10.24412/2304-0343-2024_4_34 (In Russian)
- Longridge, N. S., Mallinson, A. I. (2010) Clinical romberg testing does not detect vestibular disease. *Otology & Neurotology*, vol. 31, no. 5, pp. 803–806. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181e3deb2> (In English)
- Lubetzky, A. V., Cosetti, M., Harel, D. et al. (2025) Frequency analyses of postural sway demonstrate the use of sounds for balance given vestibular loss. *Gait & Posture*, vol. 117, pp. 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2024.12.013> (In English)
- MacKinnon, C. D. (2018) Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 159, pp. 3–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00001-X> (In English)
- Mel'nikov, A. A., Smirnova, P. A., Nikolaev, R. Yu., Fedorov, A. M. (2022) Vzaimosvyaz' pokazatelej ravnovesiya pozy v testakh raznoj slozhnosti stoyaniya [The relationship between postural balance measurements during different standing balance tests]. *Chelovek. Sport. Meditsina — Human. Sport. Medicine*, vol. 22, no. S1, pp. 28–33. (In Russian)
- Mezenchuk, A. I., Kubryak, O. V. (2022) Proba Romberga: ot khod'by v temnote do testov na stabiloplatfome [The Romberg's sign: From walking in the dark to tests on the force plate]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny — Almanac of Clinical Medicine*, vol. 50, no. 5, pp. 335–347. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-040> (In Russian)
- Paolucci, T., Iosa, M., Morone, G. et al. (2018) Romberg ratio coefficient in quiet stance and postural control in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, vol. 39, no. 8, pp. 1355–1360. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3423-1> (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)
- Reutimann, S., Hill-Strathy, M., Krewer, C. et al. (2022) Influence of footwear on postural sway: A systematic review and meta-analysis on barefoot and shod bipedal static posturography in patients and healthy subjects. *Gait & Posture*, vol. 92, pp. 302–314. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.11.022> (In English)
- Roytman, S., Paalanen, N., Carli, G. et al. (2025) Multisensory mechanisms of gait and balance in Parkinson's disease: An integrative review. *Neural Regeneration Research*, vol. 20, no. 1, pp. 82–92. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01484> (In English)

- Sawacha, Z., Carraro, E., Contessa, P. et al. (2013) Relationship between clinical and instrumental balance assessments in chronic post-stroke hemiparesis subjects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 10, article 95. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-95> (In English)
- Schönberg, N. K. T., Poppel, J., Howell, D. et al. (2024) Instrumented balance error scoring system in children and adolescents — a cross sectional study. *Diagnostics*, vol. 14, no. 5, article 513. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050513> (In English)
- Scoppa, F., Capra, R., Gallamini, M., Shiffer, R. (2013) Clinical stabilometry standardization: basic definitions — acquisition interval — sampling frequency. *Gait & Posture*, vol. 37, no. 2, pp. 290–292. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.07.009> (In English)
- Serebryakov, A. I. (2020) Opredelenie pokazatelej balansa tela studentov metodom stabilometrii [Determination of body balance indicators of students by the method of stabilometry]. *Vesnik Viceskago Dzyarzhavnaga Universiteta*, no. 4 (109), pp. 85–90. (In Russian)
- Siddaway, A. P., Wood, A. M., Hedges, L. V. (2019) How to do a systematic review: A best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annual Review of Psychology*, vol. 70, pp. 747–770. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803> (In English)
- Standards for building a vertical forces platform for clinical stabilometry: An immediate need. Association française de posturologie. (1984) *Agressologie*, vol. 25, no. 9, pp. 1001–1002. PMID: [6507767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6507767/) (In English)
- Sung, P., Lee, D. (2025) Dynamic sensory integration and visual reliance modulation during postural control in older adults with chronic low back pain. *European Spine Journal*. [Online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00586-025-09574-6> (accessed 10.11.2025). (In English)
- Takakusaki, K. (2017) Functional neuroanatomy for posture and gait control. *Journal of Movement Disorders*, vol. 10, no. 1, pp. 1–17. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062> (In English)
- Tjernström, F., Björklund, M., Malmström, E.-M. (2015) Romberg ratio in quiet stance posturography — Test to retest reliability. *Gait & Posture*, vol. 42, no. 1, pp. 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.12.007> (In English)
- Turner, M. R. (2016a) Preface to ‘Neuromythology’. *Practical Neurology*, vol. 16, no. 4, article 315. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001407> (In English)
- Turner, M. R. (2016b) Romberg’s test no longer stands up. *Practical Neurology*, vol. 16, no. 4, article 316. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001365> (In English)
- Xue, X., Zheng, S., Wang, Z. et al. (2025) Sensory reweighting revealed by superior parietal cortex-based functional connectivity in chronic ankle instability: A resting-state fMRI study. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 57, no. 10, pp. 2216–2226. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003762> (In English)
- Yamamoto, M., Ishikawa, K., Aoki, M. et al. (2018) Japanese standard for clinical stabilometry assessment: Current status and future directions. *Auris Nasus Larynx*, vol. 45, no. 2, pp. 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.06.006> (In English)
- Zahra, S., Waris, M., Ain, Q. U., Sajjad, Y. (2023) Normative data of modified Romberg balance test for risk of fall in elderly population of Pakistan. *Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 73, no. 3, pp. 515–519. <https://doi.org/10.47391/JPMA.6238> (In English)
- Zarei, H., Norasteh, A. A., King, L. (2022) The effect of auditory cues on static postural control: A systematic review and meta-analysis. *Audiology and Neurotology*, vol. 27, no. 6, pp. 427–436. <https://doi.org/10.1159/000525951> (In English)
- Zemp, D. D., Dinacci, D., Galati, S. (2025) High rate of postural blindness in patients with idiopathic Parkinson’s disease: A clinical observation. *Parkinson’s Disease*, vol. 2025, article 9272217. <https://doi.org/10.1155/padi/9272217> (In English)



Новые подходы к средствам и методикам оценки функционального состояния

И. Б. Сиваченко ¹, О. А. Любашина ¹

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

Сведения об авторах

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

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

Для цитирования: Сиваченко, И. Б., Любашина, О. А. (2025) Новые подходы к средствам и методикам оценки функционального состояния. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 268–278. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-268-278> EDN HMZYAS

Получена 23 июля 2025; прошла рецензирование 1 октября 2025; принята 3 октября 2025.

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

Права: © И. Б. Сиваченко, О. А. Любашина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Аннотация. В представленном литературном обзоре описывается сущность и предпосылки методики двойного когнитивно-моторного тестирования, а также развитие этого метода в отечественной и зарубежной практике. Рассматриваются вопросы регуляции функциональных состояний человека в профессиональной деятельности, включая физиологические и психофизиологические аспекты подготовки операторов. Особое место уделяется системно-ситуационному подходу как теоретической основе для выявления скрытых нарушений функционального состояния. Системно-ситуационный подход интересен тем, что он позволяет прогнозировать динамику состояния человека в ситуациях, приближенных к реальным, анализируя особенности регуляции его психической деятельности в моделированных условиях. Основное внимание уделяется концепции двойных задач (dual-task) — одновременному выполнению моторных и когнитивных действий. Парадигма «совмещенной деятельности» предполагает выполнение нескольких разномодальных задач одновременно. Для диагностики способности к совмещенной деятельности и уровня развития интегративных процессов необходимы специальные методики, моделирующие различные ситуации, в том числе профессиональные. В статье обсуждаются методики оценки и тренировки в условиях двойной задачи, а также их применение для улучшения когнитивных и физических функций у различных групп. Собранные сведения можно рассматривать как доказательство актуальности и научное обоснование применения методики двойного когнитивно-моторного теста.

Ключевые слова: совмещенная деятельность, когнитивно-моторный тест, когнитивная деятельность, тестирование, тренинг, скрининг

New approaches to methods and tools for assessing functional state

I. B. Sivachenko ¹, O. A. Lyubashina ¹

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

Authors

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

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

For citation: Sivachenko, I. B., Lyubashina, O. A. (2025) New approaches to methods and tools for assessing functional state. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 268–278. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-268-278> EDN HMZYAS

Received 23 July 2025; reviewed 1 October 2025; accepted 3 October 2025.

Funding: The study was supported by state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411784-3-3.1.8).

Copyright: © I. B. Sivachenko, O. A. Lyubashina (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. This literature review describes the principles and rationale for dual cognitive-motor testing methodology and traces its development in national and international practice. It examines the regulation of human functional state during professional activity, including physiological and psychophysiological aspects of operator training and psychological self-regulation. Special attention is given to the system-situational approach as a theoretical framework for identifying latent impairments in functional state. This approach is of particular interest because it facilitates the prediction of an individual's state dynamics in scenarios that approximate real conditions by analyzing the specifics of their cognitive regulation under simulated task loads. The primary focus is on the concept of dual-tasking — the simultaneous performance of motor and cognitive actions. The paradigm of 'combined activity' involves the concurrent execution of multiple, multi-modal tasks. Diagnosing the capacity for combined activity and the level of development of integrative processes requires specialized methodologies that model various situational demands, including those of professional environments. The review discusses methods of assessment and training under dual-task conditions and their application for improving cognitive and physical functions in diverse populations. The compiled information substantiates the relevance and scientific rationale for applying dual cognitive-motor testing methodologies.

Keywords: dual-task activity, cognitive-motor test, cognitive activity, testing, training, screening

Введение

Функциональные возможности индивида выступают ключевым детерминантом надёжности, эффективности и безопасности его профессиональной деятельности. Необходимость и потенциал в создании, а также технической реализации моделей прогнозирования функциональных возможностей были неоднократно отмечены в ранних публикациях отечественных авторов (Водопьянова, Сабитова 2024; Дозорцев, Обознов 2024; Кузнецова и др. 2019; Леонова 2020).

В Российской Федерации вопросы методологического обеспечения надёжности профессиональной деятельности находятся в фокусе детальных исследований начиная с 1990-х годов (Бахтадзе и др. 2025; Бодров, Орлов 1998; Водопьянова 2015; Горячкина и др. 2006; Дозорцев, Обознов 2024; Зотов 2009; Леонова 2020). Тем

не менее непрерывное поступление новых экспериментальных данных, наряду с технологическим прогрессом в практической сфере, обуславливают периодический пересмотр применяемых подходов. В частности, для эффективного выявления скрытых нарушений функционального состояния оптимальным представляется системно-ситуационный подход (Зотов и др. 2011), который в настоящее время является теоретической основой для объяснения результативности диагностических методов применительно к сложно-совмещённой деятельности.

Разрабатываемые в рамках этой парадигмы компьютерные тестовые задания моделируют когнитивные процессы человека в условиях воздействия специфических ситуационных факторов. Анализ характера и степени возникающих в этих условиях нарушений когнитивно-моторной регуляции может быть надёжным базисом для прогнозирования вероятности

дезорганизации произвольной регуляции поведения (так называемых срывов) в соответствующих реальных жизненных ситуациях (Горячкина и др. 2006; Гроховский, Кубряк 2013; Канеман и др. 2005; Науменко, Преображенская 2018).

В настоящее время в отечественной практике разработана методика «Адаптивная модель операторской деятельности», предназначенная для оценки интегративных аспектов совмещённой деятельности операторов (Городецкий и др. 2012). Эта методика реализована в форме компьютерной программы, предусматривающей одновременное выполнение когнитивных и моторных заданий. Однако её продолжительность (пять минут) ограничивает применимость для задач быстрого скрининга, а специфический дизайн и формат реализации создают препятствия для её масштабирования, в том числе на другие области профессиональной деятельности. Тем не менее проведённые валидационные и верификационные исследования подтверждают, что процедура когнитивно-моторных заданий является диагностической основой для оценки функциональных возможностей человека с позиций системно-ситуационного подхода.

В западных научных публикациях методологии, использующие когнитивно-моторные задания, демонстрируют нарастающую популярность. Двойные задачи, требующие сложно-совмещённой деятельности, активно применяются в методологии диагностики и реабилитации в клинической практике, а также в тестовых и тренировочных системах в спорте, военной сфере и других областях. Примечательно, что публикационная активность зарубежных исследователей в этой области значительно возросла за последние пять лет. Если до 2013 года ежегодно публиковалось 1–2 научные работы, то в период 2014–2019 годов этот показатель увеличился до 4–5 публикаций в год. Начиная с 2020 года только по направлению применения двойных когнитивно-моторных протоколов в сфере тестирования ежегодно появляется до 20 публикаций. Такая динамика убедительно свидетельствует о растущем научном интересе к данному методу и актуальности технически реализованных на его основе методик.

Системно-ситуационный подход в выявлении скрытых расстройств функционального состояния

Функциональное состояние — комплекс различных характеристик тех функций и качеств человека, которые прямо или косвенно обуслов-

ливают процесс трудовой деятельности (Бодров, Орлов 1998; Горячкина и др. 2006). Развитие методологии оценки и прогнозирования функционального состояния при решении прикладных задач профессиональной деятельности позволило решать вопросы его диагностики, нормирования, определения работоспособности и восстановления лиц оперативного персонала. Основываясь на методологии оценки функционального состояния, под функциональной надёжностью понимается динамический компонент функционального состояния, отражающий устойчивость и резервные возможности функциональных систем организма человека по обеспечению высокой профессиональной работоспособности (эффективности и безопасности деятельности) в любых (в том числе экстремальных) профессиональных условиях. Сущность данного подхода состоит в том, что функциональные возможности человека представляются как функциональная система, объединяющая психофизиологические резервы, резервы вегетативных функций и резервные возможности регуляторных систем организма.

В работе Т. Г. Горячкиной (Горячкина и др. 2006) представлены результаты оценки функционального состояния оперативного персонала атомной электростанции. В ходе анализа выделены три класса по цветам «светофора». Распределение функционального состояния, по данным индивидуальной variability сердечного ритма на фоне выполнения простой зрительно-моторной реакции, у обследованных операторов до и после рабочей смены показало, что уже в предсменном периоде 13% операторов по функциональному состоянию относились к красному цвету светофора и им требовались корректирующие мероприятия.

Экспериментальные исследования (Горячкина и др. 2006), проведённые на операторах сложных систем управления, позволили сформировать принципы оценки и прогнозирования функциональной надёжности оператора:

- 1) принцип структурно-динамической характеристики функциональных резервов. Высокая функциональная надёжность характеризуется узким диапазоном колебания психофизиологических показателей и широким диапазоном резервов вегетативного обеспечения, низкая функциональная надёжность — сужением возможностей вегетативного обеспечения и возрастанием колебаний психофизиологических показателей и физиологических функций;
- 2) принцип интегральной количественной оценки. Установлена высокая прогностичность

интегративных показателей (индексов) и кластерного анализа для целей построения обобщённых оценок и прогнозирования динамики функциональных резервов;

- 3) принцип прогностического моделирования обосновывает необходимость создания и технической реализации на персональных компьютерах индивидуальных и популяционных (групповых) статистических и структурно-динамических моделей прогноза функциональных возможностей (функциональной надёжности).

Наличие у человека повышенной уязвимости по отношению к определённым видам возникающих стрессоров является важнейшим фактором риска нарушений функциональных систем. В связи с этим возникает проблема эффективного распознавания признаков такой уязвимости с целью ранней диагностики и профилактики нервно-психических заболеваний.

Имеющиеся в настоящее время попытки решения данной проблемы проводятся с позиций так называемого комплексного подхода к прогнозированию риска психических и функциональных расстройств (Зотов 2009; Зотов и др. 2011). Комплексный подход широко применяется при прогнозировании риска алкогольной и наркотической зависимости, делинквентного, аутоагрессивного поведения и других видов поведенческих расстройств. Однако, несмотря на более чем полувековую историю своего существования, он не привел к существенному повышению эффективности ранней диагностики и профилактики. Низкая эффективность указанного подхода может быть обусловлена не столько недостатками отдельных психологических тестов, сколько недостаточным учетом базовых методологических принципов психологической диагностики, таких как принципы системности, ситуативности и объективности.

Системно-ситуационный подход является альтернативой комплексному. Он основан на проведении системного анализа особенностей регуляции психической деятельности человека в конкретных стрессогенных ситуациях, разработке теоретической модели регуляции деятельности человека в данных ситуациях и создании на основе этой модели компьютерных тестовых заданий, по своему психологическому содержанию моделирующих деятельность человека в условиях воздействия специфических стрессоров. Результаты выполнения этих заданий позволяют прогнозировать поведение человека в реальных стрессовых ситуациях. Если у индивида отмечаются «срывы» произвольной регуляции деятельности в моделируемых усло-

виях, значит, высока вероятность того, что он обнаружит дезадаптивное поведение в соответствующих ситуациях в реальной жизни. Система регуляции поведения человека включает несколько компонентов или уровней, тесно взаимосвязанных друг с другом: физиологический (регуляция вегетативных функций), моторный (регуляция двигательных актов), субъективно-эмоциональный (регуляция эмоциональных переживаний) и когнитивный (регуляция когнитивной активности). В зависимости от вида стрессовых воздействий тот или иной уровень регуляции может выступать в качестве ведущего, остальные имеют по отношению к нему подчинённый характер. При этом в ситуациях психологического стресса в качестве ведущего обычно выступает когнитивный уровень регуляции.

М. В. Зотов в своих работах отмечает (Зотов 2009; Зотов и др. 2011), что в качестве объекта психологического моделирования должны выступать не столько физиологические, субъективно-эмоциональные или моторные компоненты регуляции, сколько когнитивные, то есть способность человека осуществлять произвольный контроль и регуляцию своей когнитивной активности в специфических стрессогенных ситуациях. Создаваемые компьютерные тестовые задания должны моделировать когнитивные процессы человека в условиях воздействия специфических ситуационных стрессоров. Оценка характера и степени возникающих в данных условиях нарушений когнитивной регуляции может служить основой для прогнозирования вероятности «срывов» произвольной регуляции поведения в соответствующих ситуациях в реальной жизни.

Парадигма «совмещенной деятельности» предполагает одновременное выполнение испытуемым нескольких задач — основной и дополнительной; показатели успешности выполнения дополнительной задачи позволяют оценивать динамику когнитивных резервов, затрачиваемых испытуемым при выполнении основной задачи.

Отечественные методики оценки интегративных процессов совмещенной деятельности

Наблюдения за операторами сложных видов деятельности (Городецкий и др. 2012) показали, что для достижения высокого качества в их работе недостаточно иметь только высокоразвитые первичные психические функции (внимание, память, мышление, моторику и т. п.).

Работа операторов требует умения объединять выполнение различных психических функций в целостную деятельность, в ходе которой происходит практически одновременное осуществление когнитивных и двигательных действий.

Объединение первичных психических функций в структуру целостной деятельности происходит неслучайно. Управление происходит за счёт особых психических процессов, которые получили название «интегративные процессы психики». Этот вид процессов наиболее ярко проявляется, прежде всего, в совмещённой деятельности, где требуется распределение психических функций. Таким образом, успешность выполнения совмещённой деятельности в значительной мере зависит от степени развития у индивида интегративных процессов психики. Благодаря этим процессам человек способен совмещать выполнение нескольких задач практически в одно и то же время, регулируя в процессе деятельности передачу ведущей роли от одних психических функций к другим.

Развивая идею о том, что существуют своего рода «метапроцессы», которые управляют нижестоящими по иерархии функциями, можно предположить, что именно интегративные процессы определяют, какие психические действия будут выполняться на данный момент времени на сознательном уровне, а какие — на бессознательном (или частично осознаваемом) уровне. Такое распределение контроля со стороны сознания за отдельными действиями очень важно для обеспечения совмещённой деятельности, поскольку оно создаёт возможность одновременного выполнения двух и более психических действий. Параллельное функционирование сознательного и бессознательного уровней психики обеспечивается за счёт высокой степени автоматизации некоторых психических процессов, например, высокой автоматизации движения рук или ног. Благодаря этому становится возможным и выполнение совмещённой деятельности, когда одновременно производятся различные психические действия (сенсорные, ментальные, мнемические, моторные, речевые и т. п.).

Для диагностики способности к совмещённой деятельности и, следовательно, уровня развития интегративных процессов необходима специальная методика, которая могла бы воспроизводить процесс объединения различных первичных функций в целостную деятельность.

На основе компьютерных систем (Зотов и др. 2011) были разработаны психодиагностические методики, моделирующие когнитивную деятельность индивида в условиях воздействия специ-

фических ситуационных стрессоров, таких как «Сигнал», РПЭС, «Детекция изменений».

Методика «Сигнал» моделирует ситуацию: человек просматривает газету с целью поиска определённой информации, однако случайно увиденная заметка суицидального содержания «захватывает» его мысли, и он временно «забывает» про цель своей работы. Методика РПЭС моделирует другую ситуацию: индивид разговаривает с собеседником и вдруг в общем шуме слышит голос, произносящий слова, созвучные с его актуальными переживаниями. Человек непроизвольно переключает своё внимание на данный голос и утрачивает нить разговора с собеседником. Методика «Детекция изменений» — индивид осуществляет зрительный поиск определенной цели, однако случайно увиденный аффективный объект («упаковка лекарств») «захватывает» его зрительное внимание, и он «забывает» про целевой объект, который искал. Все три разработанные методики оказались в достаточной мере информативными и валидными инструментами психологической диагностики и успешно используются в системах здравоохранения и медико-психологической помощи населению с целью прогнозирования риска аутоагрессивного и аддиктивного поведения.

Применение методик двойных когнитивно-моторных заданий за рубежом (ключевые работы последних лет)

В последнее время методики с использованием когнитивно-моторных заданий всё чаще встречаются в публикациях зарубежных авторов. Двойные задачи сложно-совмещённой деятельности встречаются в методологии диагностики и реабилитации в клинической практике, в тестовых и тренировочных системах в сферах спорта, военного сопровождения и др.

Так, количество публикаций об апробации и применении подобных программ за последние пять леткратно выросло по сравнению с пятилетием ранее (рис.). В этом можно убедиться, посмотрев на публикационную активность зарубежных исследователей в последние 15 лет. Это свидетельствует о возрастающем интересе к методу и актуальности технически воплощённых на его основе методик.

Одновременное выполнение когнитивных и двигательных задач необходимо для большинства повседневных дел. Эта способность позволяет людям обращать внимание на окружающую среду и при этом избегать препятствий во время ходьбы. Независимое параллельное

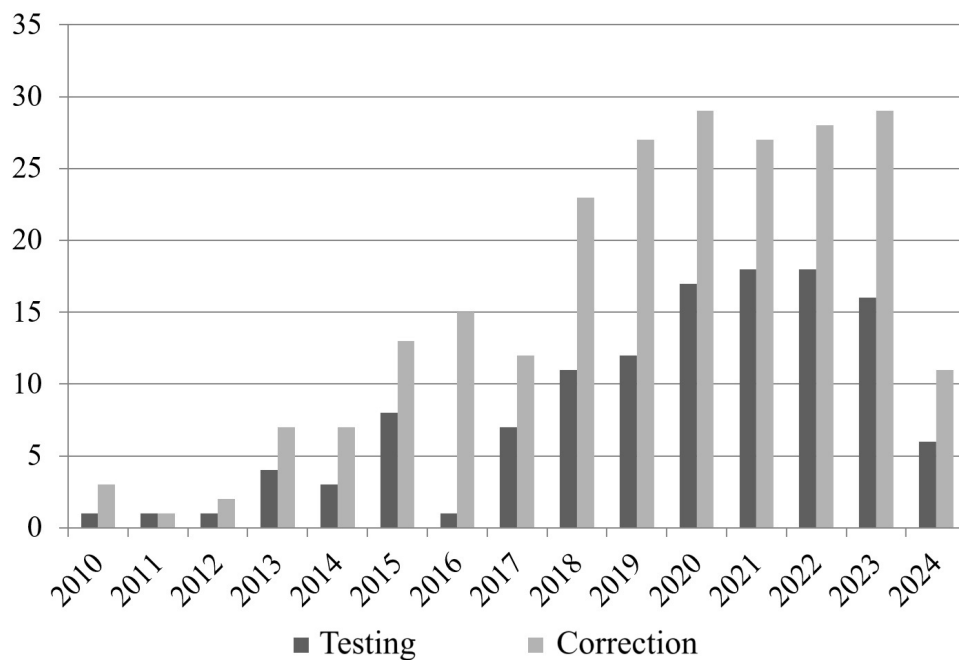


Рис. Иллюстрация роста публикационной активности по данным базы научных публикаций Pubmed. Поискный запрос: motor-cognitive dual task (источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)

Fig. Growth in publication activity on dual cognitive-motor tasks. Data sourced from PubMed (search query: “motor-cognitive dual task”) (URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)

выполнение двух задач с различными целями определяется как ситуация двойной задачи. В частности, двойные когнитивно-моторные задачи представляют собой одновременную обработку двигательной (например, походка, начало ходьбы, равновесие или физические упражнения) и когнитивной (внимание, принятие решений, рабочая память и др.) активности. Такое взаимодействие между когнитивными и двигательными способностями наблюдается между некоторыми функциями, такими как внимание и двигательная активность (другими исполнительными функциями) (Zhang et al. 2023). Нейронные системы, обеспечивающие активность когнитивно-моторных процессов, в основном расположены в префронтальных областях мозга. По мнению большинства зарубежных авторов (Manciorri et al. 2021), когда требования к выполнению двух задач одновременно превышают отдельно когнитивные и двигательные навыки, это может повлиять на итоговую эффективность выполнения одной или обеих задач. Этот вывод подтверждает основные теории двойных заданий: теорию узкого места и теорию ограниченного распределения внимания — из-за ограниченных возможностей параллельной обработки снижается результативность выполнения каждого задания в отдельности и нарушается как мини-

мум одна функция. Теория узких мест гласит, что, когда две задачи задействуют одни и те же нейронные сети, одна или обе функции снижаются или задерживаются.

Измерение времени реакции в экспериментальных условиях обычно используется для оценки когнитивных способностей путем выполнения испытуемым стандартных простых тестов. Так, учеными (Marrone et al. 2023) был разработан новый метод измерения времени отклика с использованием системы, состоящей из светодиодов, излучающих световые стимулы и оснащённых датчиками приближения. Время реакции измеряется как время, необходимое субъекту для выключения светодиодной мишени путем перемещения руки к датчику. С помощью оптоэлектронной системы пассивных маркеров оценивается соответствующая реакция на движение. Были определены две задачи из 10 стимулов каждая: задачи на простое время реакции и время реакции на распознавание. Сообщается, что на время ответа влияет сложность задачи. В отличие от обычно используемых тестов разработанный метод оказался адекватным для одновременной оценки реакции по времени и движению. Кроме того, благодаря игровому характеру тестов, этот метод также можно использовать в клинических и педиатрических целях для измерения

влияния двигательных и когнитивных нарушений на RT.

В другой работе (Lucia et al. 2023) отмечены различия при выполнении когнитивно-моторных заданий в рамках тренировки когнитивных функций и повышения результативности спортивной деятельности баскетболистов. Результаты показали, что участники экспериментальной группы имели некоторые улучшения по сравнению с итогами предварительных тестов и группой сравнения. Улучшены результаты в упражнении по ведению мяча. Исследование подтвердило эффективность предложенного протокола когнитивно-моторной тренировки как на спортивные, так и на когнитивные способности баскетболистов.

Группа Л. Карен (McCulloch et al. 2023) предлагает разработанный портативный тест тактической ловкости (POWAR-TOTAL). Это тест, основанный на эффективности профессиональной деятельности, предназначенный для оценки состояния военнослужащих, находящихся на действительной службе, с диагнозом лёгкой черепно-мозговой травмы. Результаты тестирования могут быть полезными при решении о возвращении на службу. Чтобы проверить достоверность и оперативность измерения POWAR-TOTAL, в этом исследовании были собраны результаты самооценки и производительности военнослужащих, находящихся на действительной службе, до и после эпизода лечения физиотерапевтом.

Значительные улучшения показателей, о которых сообщают сами пациенты, и показателей, основанных на результатах, включая POWAR, наблюдались после терапии с умеренной и значительной величиной воздействия. Улучшение результативности, зафиксированное системой POWAR, коррелировало с улучшением как объективной производительности, так и показателей, сообщаемых самими участниками. После терапии участники продемонстрировали более высокие двигательные показатели в системе POWAR.

Сложные когнитивно-моторные тестовые измерения для военнослужащих могут помочь в оценке восстановления и способности успешно вернуться в строй после сотрясения мозга в рамках комплексного подхода к обследованию. POWAR-TOTAL отражает улучшение выполнения военной задачи после завершения физиотерапии и может служить индикатором физического восстановления и готовности к возвращению в строй.

В настоящее время в научном сообществе уделяется значительное внимание недорогим и неинвазивным маркерам предикторов забо-

леваний функциональных систем, в частности в когнитивной сфере.

Когнитивно-моторные задания и основанные на них методики широко внедряются в клиническую практику диагностики, коррекции и профилактики деменции. Отмечалось, что лёгкие когнитивные нарушения значительно повышают риски прогрессирования деменции.

Двигательная активность человека рассматривается не просто как автоматическое поведение, а как результат широко распространённой и сложной системы связей. Рекомендуется использовать различные комбинации двигательных задач и когнитивных упражнений. В практике внедряются авторские методы и технологии когнитивно-моторных заданий, таких как SensHand и SensFoot (постукивание передним пальцем и постукивание пяткой по носку) (Fritz et al. 2015; Hunter et al. 2018; Langeard et al. 2021; Mancioffi et al. 2021).

Нарушения подвижности и когнитивные способности часто связаны с повышенным риском падений среди людей с рассеянным склерозом (Abou et al. 2022). Однако данные об одновременной оценке походки или равновесия и когнитивных задач (двойные задания) для прогнозирования падений могут быть противоречивыми. Автор считает, что применение тестирования с двойными заданиями можно будет рекомендовать в качестве средства прогнозирования будущих падений после дополнительных исследований с более сложными двигательными и когнитивными задачами.

В обзорных исследованиях (Fritz et al. 2015), проведённых в 2015 году, показано улучшение способности выполнять тренировочные когнитивно-моторные задания людьми с неврологическими расстройствами, что впоследствии потенциально способствует улучшению походки, равновесия и когнитивных функций.

Метод, сочетающий двигательную и когнитивную реабилитацию, исследователи университета Сишун (Xiao et al. 2023) рассматривают как инновационный в борьбе с болезнью Паркинсона. В их работах в рамках тренировки пациенты выполняли двигательные и когнитивные задачи одновременно. Тренировка позволила улучшить двигательные функции, скорость ходьбы и длину шага. Улучшение когнитивных функций после тренировки на основе когнитивно-моторных заданий незначительное.

Восстановление способности ходить у больных, перенёвших инсульт, является основой их возвращения в социальную жизнь и общество. Тренировки на основе процедур когнитивно-моторных двойных действий могут эффективно

укрепить функциональные системные связи между двигательными и когнитивными областями мозга и способствовать ремоделированию функциональных сетей мозга, что крайне актуально (Yang et al. 2023).

Инсульт влияет на нервно-мышечную систему организма человека, что может привести к изменениям при выполнении различных задач. В исследовании (Abdollahi et al. 2023) также была реализована парадигма сложно-совмещённой деятельности, что в результате помогло разработать более эффективные методы скрининга пациентов с неврологическими расстройствами.

В других работах (Hunter et al. 2018) представлены результаты исследования оценки эффектов различных когнитивно-моторных протоколов. Показано, что не все одновременные задачи одинаково затрудняют когнитивно-моторное взаимодействие. Так, в случае с самым сложным вариантом когнитивной задачи, состоящей из семи последовательных вычитаний, отмечено наиболее существенное изменение в группе легких когнитивных нарушений (31,8%). Это исследование осветило аспекты сложности заданий, которые позволят обеспечить точность оценки и адаптировать процедуру двойного когнитивно-моторного теста к другим исследованиям и клинической практике.

Заключение

На основании актуальности, отраженной в литературной справке, и проведенных ранее собственных исследований и апробации, было реализовано дальнейшее внедрение методики в формате аппаратно-программного комплекса в практическую деятельность психофизиолога. Разработана и воплощена в жизнь линейка разнофункциональных консольных средств с программным обеспечением, основанным на применении двойных когнитивно-моторных задач.

Программное обеспечение предназначено для проведения экспресс-тестирования сотрудников предприятий перед заступлением на смену.

Моделируя процессы сложно-совмещённой деятельности, оцениваются компоненты психической сферы сотрудника — концентрация, распределение и переключение внимания, логическое мышление, моторный контроль, высокий уровень которых требуется для выполнения профессиональных задач. Результаты экспресс-тестирования позволяют принять решение о допуске к рабочему месту или прохождению дополнительного профконтроля в регламентированном порядке.

Другие варианты целевого применения методики — научные исследования, в частности психофизиологической оценки когнитивно-моторных функций испытуемых; а также проведение курсов коррекции (тренировки) когнитивно-моторных функций, оптимизации предсменного (предстартового) состояния человека.

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. Сиваченко Иван Борисович — идея работы, сбор данных, обработка данных, написание и редактирование рукописи;
- б. Любашина Ольга Анатольевна — написание и редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Ivan B. Sivachenko — conceptualization, data collection, data processing, manuscript writing and editing;
- b. Olga A. Lyubashina — manuscript writing and editing.

Литература

- Бахтадзе, Н. Н., Дозорцев, В. М., Обознов, А. А., Чернецкая, Е. Д. (2025) Предтренажерное обучение операторов сложных технических систем: инженерно-психологическое обоснование, методики, модели, цифровые решения. *Институт психологии Российской академии наук. Организационная психология и психология труда*, т. 10, № 1, с. 173–201.
- Бодров, В. А., Орлов, В. Я. (1998) *Психология и надежность: человек в системах управления техникой*. М.: Институт психологии РАН, 288 с.
- Водопьянова, Н. Е. (2015) Современные концепции ресурсов субъекта профессиональной деятельности. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика*, вып. 1, с. 45–54.

- Водопьянова, Н. Е., Сабитова, Е. А. (2024) Индивидуально-психологические детерминанты профессионального выгорания специалистов в области IT-разработки. *Ученые записки Российского государственного социального университета*, т. 23, № 3 (172), с. 34–41.
- Городецкий, И. Г., Якимович, Н. В., Трофимов, Е. А и др. (2012) Создание методики для диагностики способности к совместной деятельности. *Психологические исследования*, т. 5, № 26, статья 5. <https://doi.org/10.54359/ps.v5i26.734>
- Горячкина, Т. Г., Евдокимов, В. И., Шалимов, П. М. (2006) К оценке функционального состояния человека-оператора. *Медицина труда и промышленная экология*, № 8, с. 35–38.
- Гроховский, С. С., Кубряк, О. В. (2013) *Двухфазный двигательно-когнитивный тест с биологической обратной связью по опорной реакции*. Патент RU2530767C1. Дата регистрации 18.04.2013. Выдано Роспатентом.
- Дозорцев, В. М., Обознов, А. А. (2024) Развитие концептуальной модели технической системы — предпосылка профессиональной готовности операторов. В кн.: А. Л. Журавлев, Е. В. Леонова (ред.). *Психофизиологическое обеспечение профессиональной надежности персонала предприятий и организаций атомной отрасли: сборник материалов VII отраслевой научно-практической конференции*. М.: Когито-Центр, с. 26–34.
- Зотов, М. В. (2009) Методологические основы ранней диагностики пограничных нервно-психических расстройств. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика*, вып. 4, с. 247–254.
- Зотов, М. В., Щелкова, О. Ю., Петрукович, В. М. (2011) Системно-ситуационный подход в клинической психодиагностике. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика*, вып. 4, с. 222–230.
- Канеман, Д., Словик, П., Тверски, А. (2005) *Принятие решений в неопределенности: правила и предубеждения*. Харьков: Гуманитарный центр, 632 с.
- Кузнецова, А. С., Титова, М. А., Злоказова, Т. А. (2019) Психологическая саморегуляция функционального состояния и профессиональная успешность. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*, с. 51–68. <https://doi.org/10.11621/vsp.2019.01.51>
- Леонова, А. Б. (2020) Системная методология анализа механизмов регуляции функциональных состояний работающего человека. В кн.: Ю. П. Зинченко, В. И. Моросанова (ред.). *Психология саморегуляции: эволюция подходов и вызовы времени*. М.; СПб.: Психологический институт Российской академии образования; Нестор-История, с. 37–65.
- Науменко, А. А., Преображенская, И. С. (2018) Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, т. 10, № 4, с. 81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>
- Abdollahi, M., Kuber, P. M., Pierce, M. et al. (2023) Motor-cognitive dual-task paradigm affects timed Up & Go (TUG) Test outcomes in stroke survivors. In: *11th International IEEE/EMBS conference on neural engineering (NER)*. Baltimore: Institute of Electrical and Electronics Engineers Publ., pp. 1–4. <https://doi.org/10.1109/NER52421.2023.10123749>
- Abou, L., Peters, J., Fritz, N. et al. (2022) Motor cognitive dual-task testing to predict future falls in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 36, no. 12, pp. 757–769. <https://doi.org/10.1177/15459683221131791>
- Fritz, N. E., Cheek, F. M., Nichols-Larsen, D. S. (2015) Motor-cognitive dual-task training in persons with neurologic disorders: A systematic review. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, vol. 39, no. 3, pp. 142–153. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000090>
- Hunter, S. W., Divine, A., Frengopoulos, C., Montero Odasso, M. (2018) A framework for secondary cognitive and motor tasks in dual-task gait testing in people with mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*, vol. 18, no. 1, article 202. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0894-0>
- Langeard, A., Torre, M. M., Temprado, J.-J. (2021) A dual-task paradigm using the oral trail making test while walking to study cognitive-motor interactions in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 13, article 712463. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.712463>
- Lucia, S., Aydin, M., Di Russo, F. (2023) Sex differences in cognitive-motor dual-task training effects and in brain processing of semi-elite basketball players. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 3, article 443. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030443>
- Mancioppi, G., Fiorini, L., Rovini, E. et al. (2021) Innovative motor and cognitive dual-task approaches combining upper and lower limbs may improve dementia early detection. *Scientific Reports*, vol. 11, article 7449. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86579-3>
- Marrone, F., Donno, L., Lopreside, A. et al. (2023) The simultaneous assessment of time and motion response during dual tasks. *Sensors*, vol. 23, no. 11, article 5309. <https://doi.org/10.3390/s23115309>
- McCulloch, K. L., Oh, A. S., Cecchini, A. S. et al. (2023) Validity and responsiveness of the portable warrior test of tactical agility after rehabilitation in service members with mild traumatic brain injury. *Physical Therapy*, vol. 103, no. 11, article pzad100. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad100>

- Xiao, Y., Yang, T., Shang, H. (2023) The impact of motor-cognitive dual-task training on physical and cognitive functions in Parkinson's disease. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 3, article 437. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030437>
- Yang, Z.-Q., Wei, M.-F., Chen, L., Xi, J.-N. (2023) Research progress in the application of motor-cognitive dual-task training in rehabilitation of walking function in stroke patients. *Journal of Neurorestoratology*, vol. 11, no. 1, article 100028. <https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2022.100028>
- Zhang, W., Liu, H., Zhang, T. (2023) Immediate and short-term effects of single-task and motor-cognitive dual-task on executive function. *PLoS One*, vol. 18, no. 8, article e0290171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290171>

References

- Abdollahi, M., Kuber, P. M., Pierce, M. et al. (2023) Motor-cognitive dual-task paradigm affects timed Up & Go (TUG) Test outcomes in stroke survivors. In: *11th International IEEE/EMBS conference on neural engineering (NER)*. Baltimore: Institute of Electrical and Electronics Engineers Publ., pp. 1–4. <https://doi.org/10.1109/NER52421.2023.10123749> (In English)
- Abou, L., Peters, J., Fritz, N. et al. (2022) Motor cognitive dual-task testing to predict future falls in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 36, no. 12, pp. 757–769. <https://doi.org/10.1177/15459683221131791> (In English)
- Bakhtadze, N. N., Dozortsev, V. M., Oboznov, A. A., Chernetskaya, E. D. (2025) Predtrenazhnoe obuchenie operatorov slozhnykh tekhnicheskikh sistem: inzhenerno-psikhologicheskoe obosnovanie, metodiki, modeli, tsifrovye resheniya [Pre-training for operators of complex technical systems: Engineering and psychological justification, methods, models, digital solutions]. *Institut psikhologii Rossijskoj akademii nauk. Organizatsionnaya psikhologiya i psikhologiya truda*, vol. 10, no. 1, pp. 173–201. (In Russian)
- Bodrov, V. A., Orlov, V. Ya. (1998) *Psikhologiya i nadezhnost': chelovek v sistemakh upravleniya tekhnikoj [Psychology and reliability: Man in technology control systems]*. Moscow: Institute of Psychology RAS Publ., 288 p. (In Russian)
- Dozortsev, V. M., Oboznov, A. A. (2024) Razvitie kontseptual'noj modeli tekhnicheskoy sistemy — predposylka professional'noj gotovnosti operatorov [Growth of the technical system's conceptual model as a prerequisite for operators' professional readiness]. In: A. L. Zhuravlev, E. V. Leonova (eds.). *Psikhofiziologicheskoe obespechenie professional'noj nadezhnosti personala predpriyatij i organizatsij atomnoj otrasli: sbornik materialov VII otraslevoj nauchno-prakticheskoy konferentsii [Psychophysiological provision of professional reliability of personnel of enterprises and organizations of the atomic industry: Proceedings of the VII scientific and practical conference]*. Moscow: Kogito-Tsentr Publ., pp. 26–34. (In Russian)
- Fritz, N. E., Cheek, F. M., Nichols-Larsen, D. S. (2015) Motor-cognitive dual-task training in persons with neurologic disorders: A systematic review. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, vol. 39, no. 3, pp. 142–153. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000090> (In English)
- Gorodetsky, I. G., Yakimovich, N. V., Trofimov, E. A. et al. (2012) Sozdanie metodiki dlya diagnostiki sposobnosti k sovmeshchennoj deyatel'nosti [The development of technique for diagnostics of concurrent task performance ability]. *Psikhologicheskie issledovaniya — Psychological Studies*, vol. 5, no. 26, article 5. <https://doi.org/10.54359/ps.v5i26.734> (In Russian)
- Goryatchkina, T. G., Evdokimov, V. I., Shalimov, P. M. (2006) K otsenke funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka-operatora [On evaluating functional state of human operator]. *Medsitina truda i promyshlennaya ekologiya — Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*, no. 8, pp. 35–38. (In Russian)
- Grokhovskii, S. S., Kubrjak, O. V. (2013) *Dvukhfaznyj dvigatel'no-kognitivnyj test s biologicheskoy obratnoy svyaz'yu po opornoj reaktsii [Two-phase motor-cognitive test with biological feedback by support reaction]*. Patent RU2530767C1. Register date 04.18.2013. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Hunter, S. W., Divine, A., Frengopoulos, C., Montero Odasso, M. (2018) A framework for secondary cognitive and motor tasks in dual-task gait testing in people with mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*, vol. 18, no. 1, article 202. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0894-0> (In English)
- Kahneman, D., Slonik, P., Tversky, A. (2005) *Prinyatie reshenij v neopredelennosti: pravila i predubezhdeniya [Judgment under uncertainty: Heuristics and biases]*. Kharkiv: Humanitarian Centre Publ., 632 p. (In Russian)
- Kuznetsova, A. S., Titova, M. A., Zlokazova, T. A. (2019) Psikhologicheskaya samoregulyatsiya funktsional'nogo sostoyaniya i professional'naya uspeshnost' [Psychological functional state self-regulation and professional success]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya — Moscow University Psychology Bulletin*, pp. 51–68. <https://doi.org/10.11621/vsp.2019.01.51> (In Russian)
- Langeard, A., Torre, M. M., Temprado, J.-J. (2021) A dual-task paradigm using the oral trail making test while walking to study cognitive-motor interactions in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 13, article 712463. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.712463> (In English)
- Leonova, A. B. (2020) Sistemnaya metodologiya analiza mekhanizmov regulyatsii funktsional'nykh sostoyanij rabotayushchego cheloveka [System methodology for analyzing the mechanisms of regulation of the functional states of a working person]. In: Yu. P. Zinchenko, V. I. Morosanova (eds.). *Psikhologiya samoregulyatsii: evolyutsiya podkhodov i vyzovy vremeni [Psychology of self-regulation: The evolution of approaches and the challenges]*

- of the time*. Moscow; Saint Petersburg: Psychological Institute of Russian Academy of Education Publ.; Nestor-Istoriya Publ., pp. 37–65. (In Russian)
- Lucia, S., Aydin, M., Di Russo, F. (2023) Sex differences in cognitive-motor dual-task training effects and in brain processing of semi-elite basketball players. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 3, article 443. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030443> (In English)
- Mancioppi, G., Fiorini, L., Rovini, E. et al. (2021) Innovative motor and cognitive dual-task approaches combining upper and lower limbs may improve dementia early detection. *Scientific Reports*, vol. 11, article 7449. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86579-3> (In English)
- Marrone, F., Donno, L., Lopreside, A. et al. (2023) The simultaneous assessment of time and motion response during dual tasks. *Sensors*, vol. 23, no. 11, article 5309. <https://doi.org/10.3390/s23115309> (In English)
- McCulloch, K. L., Oh, A. S., Cecchini, A. S. et al. (2023) Validity and responsiveness of the portable warrior test of tactical agility after rehabilitation in service members with mild traumatic brain injury. *Physical Therapy*, vol. 103, no. 11, article pzad100. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad100> (In English)
- Naumenko, A. A., Preobrazhenskaya, I. S. (2018) Kognitivno-motornyj trening u patsientov s umerennymi kognitivnymi narusheniyami i legkoj dementsiej [Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, vol. 10, no. 4, pp. 81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87> (In Russian)
- Vodopyanova, N. E. (2015) Sovremennye kontseptsii resursov sub'ekta professional'noi deyatel'nosti [Modern concepts of the resources of a subject of professional activity]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 16. Psikhologiya. Pedagogika*, no. 1, pp. 45–54. (In Russian)
- Vodopyanova, N. E., Sabitova, E. A. (2024) Individual'no-psikhologicheskie determinanty professional'nogo vygoraniya spetsialistov v oblasti IT-razrabotki [Individual psychological determinants of professional burnout of specialists in the field of IT development]. *Uchenye zapiski Rossijskogo gosudarstvennogo sotsial'nogo universiteta*, vol. 23, no. 3 (172), pp. 34–41. (In Russian)
- Xiao, Y., Yang, T., Shang, H. (2023) The impact of motor-cognitive dual-task training on physical and cognitive functions in Parkinson's disease. *Brain Sciences*, vol. 13, no. 3, article 437. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030437> (In English)
- Yang, Z.-Q., Wei, M.-F., Chen, L., Xi, J.-N. (2023) Research progress in the application of motor-cognitive dual-task training in rehabilitation of walking function in stroke patients. *Journal of Neurorestoratology*, vol. 11, no. 1, article 100028. <https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2022.100028> (In English)
- Zhang, W., Liu, H., Zhang, T. (2023) Immediate and short-term effects of single-task and motor-cognitive dual-task on executive function. *PLoS One*, vol. 18, no. 8, article e0290171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290171> (In English)
- Zotov, M. V. (2009) Metodologicheskie osnovy rannej diagnostiki pogranychnykh nervno-psikhicheskikh rasstrojstv [Methodology of early diagnosis of borderline mental disorders]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 12. Psikhologiya. Sotsiologiya. Pedagogika*, no. 4, pp. 247–254. (In Russian)
- Zotov, M. V., Shchelkova, O. Iu., Petrukovich, V. M. (2011) Sistemno-situatsionnyj podkhod v klinicheskoy psikhodiagnostike [The system-situational approach to clinical psychodiagnostic]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 12. Psikhologiya. Sotsiologiya. Pedagogika*, no. 4, pp. 222–230. (In Russian)



УДК 571.27

EDN NAJORC

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-279-294>

Гуморальные факторы врожденного иммунитета рыб

А. А. Жукова ^{✉1,2}, Д. К. Митрюшкина ², М. Н. Киселева ², П. А. Маметьева ¹

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

² Санкт-Петербургский филиал Всероссийского научно-исследовательского института
рыбного хозяйства и океанографии («ГосНИОРХ» им. Л. С. Берга),
199053, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 26

Сведения об авторах

Алина Александровна Жукова, SPIN-код: 6849-0483, Scopus AuthorID: 55623706400, ResearcherID: F-2624-2018, ORCID: 0000-0002-4416-1901, e-mail: gatteriyagreen@gmail.com

Диана Константиновна Митрюшкина, SPIN-код: 4546-5942, e-mail: dianaa.5@yandex.ru

Марина Николаевна Киселева, SPIN-код: 5436-3126, e-mail: marina.marinakisel@yandex.ru

Полина Алексеевна Маметьева, e-mail: pmameteva@mail.ru

Для цитирования: Жукова, А. А., Митрюшкина, Д. К., Киселева, М. Н., Маметьева, П. А. (2025) Гуморальные факторы врожденного иммунитета рыб. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 279–294. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-279-294> EDN NAJORC

Получена 12 октября 2025; прошла рецензирование 11 декабря 2025; принята 18 декабря 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. А. Жукова, Д. К. Митрюшкина, М. Н. Киселева, П. А. Маметьева (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Аннотация. Изучение гуморальных факторов врождённого иммунитета костистых рыб (Teleostei) имеет ключевое значение для развития национальной аквакультуры. Несмотря на то что рыбы наравне с более высокоорганизованными животными обладают как врождённой, так и адаптивной иммунной системой, в полной мере опираться в этой области на данные исследований модельных организмов другого класса не представляется возможным. Пойкилотермность в сочетании с водной средой обитания обуславливает особенности формирования, развития и функционирования всех аспектов иммунной системы этих организмов. Рыбоводные предприятия заинтересованы не только в поиске способов наращивания продуктивности, но и в разработке экологически безопасных методов профилактики для снижения рисков развития патологических процессов у рыб. В данной работе рассмотрены основные компоненты неспецифической защиты: лизины (лизоцим, антимикробные пептиды и белки системы комплемента), лектины (маннозные рецепторы, кальций-зависимые лектины, пентраксины), трансферрин, металлотионеины, интерфероны и хемокины, а также показана их роль в защите от патогенов и участие в регуляции воспалительных реакций. Учитывая тот факт, что именно неспецифический компонент является фундаментальным защитным механизмом рыб, подробное изучение гуморальных факторов иммунной системы этого надкласса водных позвоночных животных позволяет выявлять наиболее значимые звенья для успешного осуществления профилактических мер в рыбоводстве.

Ключевые слова: иммунитет рыб, гуморальные факторы, аквакультура, врождённый иммунитет, система комплемента, лизины, лектины, пентраксины, интерфероны, хемокины

Humoral factors of innate immunity in fish

A. A. Zhukova ^{✉1,2}, D. K. Mitryushkina ², M. N. Kiseleva ², P. A. Mameteva ¹

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

² Saint Petersburg Branch of the Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography (GosNIORKH Named After L. S. Berg), 26 Makarova Emb., Saint Petersburg 199053, Russia

Authors

Alina A. Zhukova, SPIN: 6849-0483, Scopus AuthorID: 55623706400, ResearcherID: F-2624-2018, ORCID: 0000-0002-4416-1901, e-mail: gatteriyagreen@gmail.com

Diana K. Mitryushkina, SPIN: 4546-5942, e-mail: dianaa.5@yandex.ru

Marina N. Kiseleva, SPIN: 5436-3126, e-mail: marina.marinakisel@yandex.ru

Polina A. Mameteva, e-mail: pmameteva@mail.ru

For citation: Zhukova, A. A., Mitryushkina, D. K., Kiseleva, M. N., Mameteva, P. A. (2025) Humoral factors of innate immunity in fish. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 279–294. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-279-294> EDN NAJORC

Received 12 October 2025; reviewed 11 December 2025; accepted 18 December 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © A. A. Zhukova, D. K. Mitryushkina, M. N. Kiseleva, P. A. Mameteva (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. The study of humoral factors of innate immunity in bony fish (Teleostei) is of critical importance for advancing national aquaculture. Although fish possess both innate and adaptive immune systems, as do more phylogenetically advanced vertebrates, data from model organisms of other taxonomic classes cannot be directly extrapolated. Poikilothermy in combination with an aquatic environment fundamentally shapes the development and function of all aspects of the teleost immune system. Aquaculture enterprises are invested not only in enhancing productivity but also in sustainable, prophylactic strategies to mitigate the risk of pathological outbreaks. This article details the principal components of nonspecific humoral defense in fish: lysins (including antimicrobial peptides, the complement system, and lysozyme), lectins (such as mannose-binding lectins, calcium-dependent lectins, and pentraxins), transferrin, metallothioneins, interferons, and chemokines. We outline their roles in pathogen defense and the regulation of inflammatory responses. The nonspecific arm constitutes the foundational defense mechanism in teleosts. A comprehensive understanding of these humoral factors is essential for identifying key targets for effective disease prevention in aquaculture.

Keywords: fish immunity, humoral factors, aquaculture, innate immunity, complement system, lysins, lectins, pentraxins, interferons, chemokines

Введение

Изучение особенностей иммунитета рыб имеет ключевое значение для успешного развития национальной аквакультуры. Рыбоводные предприятия заинтересованы не только в поиске способов наращивания продуктивности, но и в разработке экологически безопасных методов профилактики для снижения рисков развития патологических процессов у рыб (Вылка и др. 2025). Целью обзора является обобщение актуальных сведений об исследованиях, в которых рассматривается тот или иной фактор гуморального иммунитета рыб. Особо подчёркиваются работы с выявленными особенностями, характерными именно для этого класса позвоночных животных. Актуальные данные в этой области, структурированные необходимым образом, в литературе недоста-

точно представлены. Так как в настоящее время нами ведутся активные работы по планированию оптимизации процессов управления рыбным хозяйством посредством усиления иммунитета рыб к различного рода инфекциям в аквакультуре, то представленный обзор является необходимой основой для определения вектора направления будущих исследований.

Несмотря на то что костистые рыбы наравне с более высокоорганизованными животными обладают как врождённой, так и адаптивной иммунной системой, некоторые элементы их иммунитета имеют заметные различия (Деягин и др. 2025; Яковенко, Авдеев 2024; Smith et al. 2019). Компоненты врождённого иммунитета (поверхностный барьер, гуморальные и клеточные факторы) с широким спектром действия являются первой линией защиты. Это обуславливает быструю защитную реакцию

организма на вторжение патогенов и повреждение тканей. Однако, в отличие от адаптивного, врождённый иммунитет не обладает способностью обеспечивать целенаправленную специфическую защиту против отдельных патогенов (Kurtz 2005). По сравнению с высшими позвоночными рыбы уже на ранней эмбриональной стадии развиваются в своей среде обитания, и в течение этого времени их выживание зависит, главным образом, от неспецифической иммунной системы. Согласно сложившемуся мнению в области исследований иммунитета рыб, именно неспецифический компонент является фундаментальным защитным механизмом этого надкласса водных позвоночных животных (Agbede et al. 2012; Kurtz 2005; Natnan et al. 2021).

Существует множество растворимых веществ, которые выполняют защитную функцию, подавляя рост микроорганизмов и нейтрализуя жизненно важные для патогенных микроорганизмов ферменты. Классификация гуморальных составляющих иммунитета основывается на их особенностях распознавания образов патогенности или эффекторных функциях. Тканевые жидкости и сыворотка крови позвоночных содержат много ингибиторов ферментов, которые, как считается, выполняют защитную функцию, а также играют важную роль в нейтрализации ферментов, вырабатываемых патогенами для проникновения в организм хозяина и получения необходимых для роста и размножения питательных веществ.

Показателен пример корреляции активности $\alpha 2$ -макроглобулина, одного из основных компонентов плазмы крови рыб, с устойчивостью к фурункулёзу, что было показано в эксперименте с двумя разными видами форели — радужной форелью (*Oncorhynchus mykiss*) и ручьевой форелью (*Salmo trutta morpha fario*). Протеаза, вырабатываемая возбудителем *Aeromonas salmonicida*, устойчива к $\alpha 1$ -антипротеиназе *O. mykiss*, но ингибируется $\alpha 2$ -макроглобулином. Выявленная корреляция различий в активности $\alpha 2$ -макроглобулина этих видов с их устойчивостью к *A. salmonicida* позволила предположить значимость $\alpha 2$ -макроглобулина в защите от этого инфекционного агента (Ellis 1987). Подобные данные о составе жидкостей организма позволяют разрабатывать и внедрять вакцины с целью профилактики бактериальных заболеваний в рыбоводных хозяйствах (Дрошнев и др. 2012; Дун и др. 2024; Завьялова и др. 2019; Пронина 2014; Субботкин, Субботкина 2020; Tkachenko, Grudniewska 2017).

Лизины

Различные литические ферменты, как по отдельности, так и в комбинации, могут вызывать лизис патогенных клеток. У рыб лизины включают лизоцим, антимикробные пептиды и белки системы комплемента.

Лизоцим — хорошо изученный компонент врождённого иммунитета рыб, который воздействует на пептидогликановый слой бактериальных клеточных стенок, что приводит к лизису бактерий (Freedman 1991). Изучен антибактериальный эффект двух вариантов лизоцима (типов I и II), выделенного из головной почки радужной форели, в отношении грамотрицательных бактерий, патогенных для рыб (Beck, Habicht 2007). Лизоцим синтезируется как в печени, так и в других органах и присутствует в слизи, лимфоидной ткани, плазме и прочих жидкостях, а также экспрессируется во множестве тканей и участвует в комплексе защитных реакций, включая бактериолиз и опсонизацию, которая ограничивает противовирусную и противоопухолевую активность (Salton, Ghuyssen 1959; Saurabh, Sahoo 2008). У разных видов рыб количество лизоцима и уровень его активности в органах и тканях различаются (Пронина и др. 2021; Субботкина, Субботкин 2003).

Исследования кожного покрова и слизи рыб продемонстрировали важную роль антимикробных пептидов в защите организма от вирусов и бактерий (Жандалгарова и др. 2025; Hellio et al. 2002; Klockars, Roberts 1976). Эти пептиды содержатся в слизи, жаберной и печёночной тканях костистых рыб и включают экспрессируемые клетками дефензины, писцидины и кателицидины (Maier et al. 2008). Антимикробная активность белкового экстракта слизи клариевого сома (*Clarias gariepinus*) была продемонстрирована по отношению к *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida* sp. (Меркулова и др. 2021). Более того, в 2025 году впервые проведён поисковый анализ протеома мозга радужной форели *in silico* для выявления теоретических антимикробных паттернов, на основании которых могут разрабатываться препараты против различных патогенов, что является актуальным направлением на фоне возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов (Кочнева и др. 2025).

Система комплемента (каскад комплемента) играет важную роль в установлении связи между врождёнными и адаптивными иммунными реакциями (Birketo et al. 2003). Она выполняет

роль промежуточного звена в процессе воспаления, участвует в лизисе бактериальных и инфицированных клеток, опсонизации чужеродных частиц и апоптотических клеток для усиления фагоцитоза, а также в изменении молекулярной структуры вирусов. Сообщалось о бактерицидной активности белков системы комплемента у многих рыб (Dunkelberger, Song 2010). К настоящему времени известны три механизма

активации системы комплемента: классический — запускается при связывании антител с поверхностью клетки, альтернативный — не зависит от антител и активируется непосредственно чужеродными микроорганизмами, лектиновый — активируется при связывании белкового комплекса, включающего маннан-связывающий лектин, в бактериальных клетках (рис.) (Boshra et al. 2006).

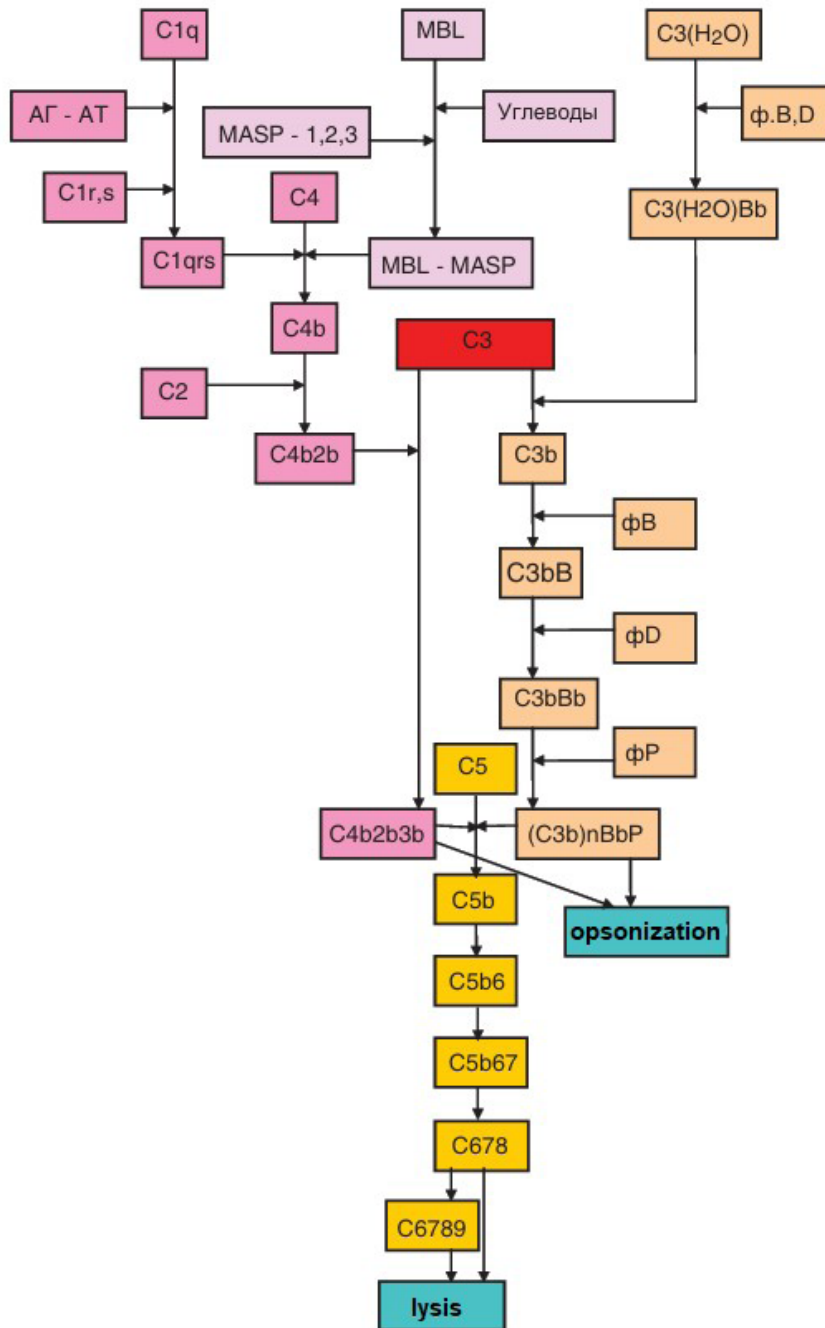


Рис. Активация системы комплемента различными механизмами (Ярилин 2010)

Fig. Activation pathways of the complement system (Yarilin 2010)

Продукты ее активации способны к прямому воздействию как на грамотрицательные, так и грамположительные бактерии. В ходе активации комплемента происходит выработка анафилатоксинов С3а, С4а, С5а, способных проявлять бактерицидное действие и разрушать мембрану бактерий. Показано, что у рыб факторы комплемента D, I, а также фрагмент Вa фактора В способны нейтрализовать патогены (Егорова и др. 2023; Holland, Lambris 2002).

Лектины

Одной из разновидностей группы лектинов С-типа являются рецепторы маннозы (mannose binding lectins, MBL), играющие важную роль в реакциях врождённого иммунитета посредством связывания с молекулярными паттернами (манноза, фукоза), ассоциированными с патогенами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) (Gazi, Martinez-Pomares 2009). Маннозные рецепторы имеют определяющее значение при активации каскада комплемента по лектиновому пути, причём их экспрессия проявляется преимущественно на макрофагах и дендритных клетках (East, Isacke 2002). Структура MBL содержит внеклеточные, трансмембранные и цитоплазматические участки. Длинный внеклеточный участок этой молекулы состоит не менее чем из восьми лектиноподобных доменов. Связывание маннозного рецептора с PAMPs генерирует сигнал к высвобождению цитокинов: IL-1 β , IL-6, GM-CSF, TNF- α и IL-12. Анализ структуры маннозных рецепторов MRC1 и MRC2 у жёлтого горбыля (*Larimichthys crocea*) показал наличие высококонсервативных доменов, что обуславливает высокую степень структурного сходства с рецепторами маннозы у других позвоночных.

Важная роль этих лектинов в иммунной защите рыб от бактериальных инфекций была доказана значительным повышением уровня экспрессии генов, кодирующих MRC1 и MRC2, при экспериментальном заражении важного объекта аквакультуры Китая жёлтого горбыля инфекционным агентом *Vibrio anguillarum* (Dong et al. 2016). Кроме того, исследование маннансвязывающего лектина данио рерио (*Danio rerio*) также продемонстрировало его высококонсервативное строение. Авторы исследования предположили, что данный рецептор может обладать кальций-зависимой агглютинационной активностью, что окончательно было показано в кальций-зависимом эксперименте при исследовании фагоцитоза, опосредованного маннозными рецепторами у учанского леща (*Megalobrama*

amblycephala) (Zhao et al. 2015; Zheng et al. 2015). Стоит отметить, что у этого вида рыб маннозные рецепторы обнаруживаются уже на начальной стадии эмбриогенеза в желточном мешке. Ву и соавторы полагают, что белки маннозных рецепторов экспрессируются макрофагами уже на ранних стадиях клеточного цикла и играют важную роль в фагоцитозе апоптотических клеток (Wu et al. 2018). По структуре генов и, соответственно, структуре белков маннозные рецепторы рыб сходны с аналогичными лектинами других позвоночных животных. Повышенная экспрессия генов маннозных рецепторов в различных органах (печени, селезёнке, головной почке, кишечнике и др.) при экспериментальном заражении рыбы бактериальной инфекцией является подтверждением их участия в регуляции иммунных реакций в ответ на бактериальные инфекции (Liu et al. 2014; Wang et al. 2019).

Помимо роли трансмембранных лектинов С-типа в иммунитете рыб, изучается функция растворимых кальций-зависимых лектинов типа Lily или L-типа (LTL). Эти рецепторные белки, подобно маннозным рецепторам, распознают патогены за счёт содержания в их структуре домена распознавания углеводов CRD (carbohydrate recognition domain), через которые LTL специфически связываются с сахарами на мембране патогенов. В исследовании гомологов лектинов типа Lily у различных видов рыб (*Sebastes schlegelii*, *Oplegnathus punctatus*, *Takifugu obscurus*) был выявлен высокий уровень экспрессии этих белков в слизистых оболочках здоровой рыбы. При этом на ранних стадиях иммунной реакции в крови и слизистой жабр отмечается дополнительное повышение концентрации этого лектина, что позволяет предположить наличие у лектина L-типа иммунной функции как компонента, распознающего PAMP (Huang et al. 2023; Kugapreethan et al. 2018; Liu et al. 2022).

Интересно, что в эксперименте с заражением при изучении корреляций нескольких иммунных факторов, включающих лектины С-типа и лектины L-типа, между ними была показана низкая отрицательная корреляция, что позволило предположить различный механизм активации данных лектинов (Wang et al. 2020).

Пентраксины — это лектины, которые присутствуют в жидкостях организма как беспозвоночных, так и позвоночных животных и обычно связаны с реакцией острой фазы (Tasumi et al. 2002). Пентраксины относятся к белкам, распознающим паттерны, что определяет их участие в острой фазе реакции на инфекцию или травму.

Одними из наиболее известных пентраксинов являются С-реактивный белок (C-reactive protein, CRP), для которого известна функция связывания с фосфорилхолином, присутствующим на клеточной стенке многих микроорганизмов, и сывороточный амилоидный белок (serum amyloid protein, SAP), который связывается с фосфоэтаноламином, гликанами. Кроме того, известна способность сывороточного амилоидного белка к взаимодействию с липополисахаридами грамотрицательных бактерий (Bayne, Gerwick 1996). Определение уровня С-реактивного белка является неотъемлемым компонентом при изучении бактериостатической активности сыворотки крови рыб (Жандалгарова и др. 2025; Микряков, Микряков 2015; Суворова и др. 2025).

Трансферрин

Трансферрин содержится в сыворотке крови и оказывает бактериостатическое и фунгистатическое действие путём вмешательства в метаболизм патогенов. Трансферрин — это белок с высокой способностью связывать железо (Fe) — элемент, необходимый для роста микроорганизмов. Патогенные бактерии могут вырабатывать свои собственные хелатообразующие вещества, такие как сидерофоры. Подобная гиперферментационная активность как ответная реакция на бактериальное заражение была продемонстрирована у некоторых видов рыб. Трансферрин также является так называемым отрицательным белком острой фазы и активатором макрофагов рыб (Bayne, Gerwick 1996). В иммунологических экспериментах на золотых рыбках (*Carassius auratus*) было показано, что трансферрин значительно усиливает реакцию уничтожения макрофагов, подвергшихся воздействию различных патогенов или продуктов жизнедеятельности патогенов (*Mycobacterium chelonae*, *Trypanosoma danilewskyi*, *Aeromonas salmonicida*, *Leishmania major* и др.). Предложена модель активации макрофагов рыб, которая опосредована нецитокиновым белком хозяина (т. е. трансферрином) в сочетании с высококонсервативными паттерн-распознающими рецепторами клеток врождённого иммунитета (Stafford, Belosevic 2003). Эту модель подтверждает тот факт, что экспрессия трансферрина у морского окуня (*Dicentrarchus labrax*) снижается в печени и увеличивается в головном мозге в ответ на инфекцию и увеличивается в печени при дефиците железа. Экспрессия ферритина — белка, запасящего железо, обратно пропорционально отражает уровень трансферрина в печени, увеличиваясь при инфекции и перегрузке

железом и снижаясь при дефиците железа. При этом в головном мозге экспрессия ферритина также повышалась при инфекции. Такие закономерности демонстрируют эволюционное сохранение двойных функций трансферрина и ферритина, которые участвуют как в иммунном ответе, так и в метаболизме железа (Neves et al. 2009). Позднее был обнаружен рецептор трансферрина, экспрессия которого чрезвычайно высока на поверхности клеток крови именно рыб при их заражении вибриозом (возбудитель — *Vibrio vulnificus*) (Pajuelo et al. 2015).

При стимуляции иммунитета на фоне инфекционного заражения, отмечено заметное увеличение металлотионеинов — низкомолекулярных термостабильных белков, отличающихся большим содержанием цистеина и участвующих в детоксикации и выведении металлов из организма рыб. Таким образом показано, что наличие в воде и пище цинка и меди, ингибирующих активность протеолитических ферментов, снижает уровень неспецифической защиты рыб (Кузьмина 2016).

Ранее было показано, что иммунные белки рыб трансферрин и металлотионеин, как и интерфероны, проявляют свойства ингибиторов роста микробов (Cocito 1983).

Интерфероны

Интерфероны костистых рыб, наряду с многочисленными хемокинами, фактором некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкином- 1β (IL- 1β), трансформирующим фактором роста- β (TGF- β), и другими белками, составляют разнообразную группу цитокинов (Laing, Secombes 2004; Zou et al. 2005). Интерфероны являются ключевыми цитокинами челюстных позвоночных, участвующими в противовирусном иммунитете. Защитная функция интерферонов основана на их способности связываться с различными рецепторами, индуцируя экспрессию широкого спектра генов, кодирующих такие белки, как вперин, IFN-стимулируемый белок (ISG 15), протеинкиназа R (PKR), белок, устойчивый к миксовирусу (Mx), и др. Помимо этого, интерфероны также являются мощным индуктором провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли (TNF) (Ellis 2001).

Интерфероны распределены в три большие группы, где молекулы I и III типа обеспечивают в первую очередь неспецифическую противовирусную защиту, основанную на ингибировании репликации нуклеиновых кислот в инфицированных клетках, тогда как интерфероны II типа выполняют у рыб более разнообразные функции

в ходе адаптивных иммунных реакций в ответ на различные патогены (Redmond et al. 2019). Интерфероны II типа (IFN γ) играют первостепенную роль в дифференциации и созревании иммунокомпетентных клеток в тимусе. Т-клетки обеспечивают защиту от внутриклеточных патогенов, индуцируя апоптоз, ограничивающий пролиферацию клеток во время вирусной инфекции (Вавиленкова 2012). Посредством γ -интерферона осуществляется взаимодействие между Т-клетками и макрофагами, активируется цитотоксическая активность.

Интерфероны I (INF α и INF β) и II (IFN γ) типов идентифицированы и структурно охарактеризованы у таких видов костистых рыб, как атлантическая треска, атлантический лосось, радужная форель и данио рерио (Furnes et al. 2009; Robertsen 2006; Robertsen et al. 2003). Отмечено, что представители I группы интерферонов характерны для всех позвоночных, тогда как гены, отнесённые ко второй группе, до настоящего времени были идентифицированы только у лососевых и карповых (Zou et al. 2014). Важно отметить, что интерфероны I группы у рыб и млекопитающих эволюционировали совершенно по-разному и, следовательно, не являются ортологами (Robertsen 2006; Zou, Secombes 2011).

Хемокины

Хемокины представляют собой суперсемейство структурно родственных хемотаксических цитокинов, играющих важную роль в регуляции, стимулировании и активации клеточного иммунитета. Под действием этих растворимых медиаторов лейкоциты мигрируют из кровотока в ткани, где восстанавливают повреждённый участок и удаляют бактерии, паразитов и мёртвые клетки, которые вызвали воспаление. Хемокины рассматривают как связующее звено между адаптивным и врождённым иммунитетом рыб (Alejo, Tafalla 2011; Bhatt et al. 2018). В настоящее время у костистых рыб выделяют три класса хемокинов, обозначения которых связаны с содержанием остатков цистеина: CX α (CX α), CC (CC), C (Alejo, Tafalla 2011; Vascon et al. 2002). Эти обозначения совпадают с классификацией хемокинов у млекопитающих, однако исключают один класс этих химических веществ — CX γ , который не был найден у рыб. В качестве четвёртой — характерной для рыб — группы хемокинов можно обозначить новое семейство — CX, открытое в ходе изучения рыбок данио-рерио и включающее пять различных хемокинов. Стоит отметить, что класс C на данный момент

также удалось выделить только у *D. rerio* (Nomiyama et al. 2008).

С каждым годом всё больше исследований направлено на расширение функциональной характеристики присущих рыбам групп хемокинов CX α . Так, показано, что CXCL α не только является хемоаттрактантом, но также играет роль в опосредовании воспалительной реакции в ходе иммунного ответа у рыб (Mu et al. 2019). Для жёлтого горбыля (*L. crocea*) было показано функциональное взаимодействие лиганда LcIL-8 и рецептора LcCXCR2 интерлейкина-8 (IL-8) — хемокина, продуцируемого несколькими типами клеток иммунной системы, а также описана экспрессия кодирующих его генов после заражения горбыля бактерией *Vibrio parahaemolyticus*. Результаты проиллюстрировали функциональное взаимодействие между LcIL-8 и LcCXCR2 в процессе передачи сигналов внутриклеточного фосфорилирования (Wang et al. 2021; Yu et al. 2019).

Самая большая группа характерных для рыб хемокинов — это CC-хемокины. Экспрессия их кодирующих генов широко изучена у таких видов рыб, как жёлтый горбыль, чёрный окунь (*Sebastes schlegelii*), помпано (*Trachinotus ovatus*) и др. (Wang et al. 2021; Yu et al. 2019). В частности, у *T. ovatus* было показано, что цитокин CCL4 обладает способностью стимулировать лейкоциты и макрофаги, усиливая врождённую защитную реакцию хозяина против бактериального агента (Sun et al. 2019). У жёлтого горбыля были определены первичные последовательности и закономерности экспрессии генов хемокинов CCL2 и CCL3 в различных органах при инфицировании *Vibrio anguillarum* (GenBank ID MN125657). Уровень экспрессии изучаемых генов был значительно повышен в печени, почках и селезёнке, что указывает на активное вовлечение этих хемокинов в иммунный ответ против бактериальной инфекции, поражающей *L. crocea* (Dong et al. 2021).

Авторы работ, посвящённых изучению хемокинов рыб, приходят к однозначному выводу, что эти растворимые белки-медиаторы обладают способностью повышать иммунитет хозяина для защиты от бактериальной инфекции. А значит, вакцинация, направленная на стимуляцию секреции хемокинов, может выступать эффективным средством в борьбе с болезнями рыб. Так, было показано, что инъекция рекомбинантным флагеллином из патогена лососевых *Yersinia ruckeri* (YRF) инициирует временный системный воспалительный ответ с участием хемокинов CXCL-F4 и CXCL-8. Результаты эксперимента позволили авторам заключить, что флагеллин

может быть мощным иммуностимулятором и адъювантом к вакцинам, используемым в рыбоводстве (Дун и др. 2024; Wangkahart et al. 2019).

Обсуждение и выводы

В недавнем молекулярно-генетическом исследовании нами была показана зависимость поражения чира (*Coregonus nasus*) сапролегниозом от состава микробиоты кишечника в корреляции с гематологическими показателями (Вылка и др. 2025). Сапролегниоз является дерматомикотической болезнью рыб и икры, характеризуется поражением кожного покрова, плавников и жабр, в некоторых случаях отмечают поражение мышечной ткани и внутренних органов (Алексеева, Артамонов 2023). В иммунологических исследованиях отмечается, что при дерматомикозах регистрируются значительные изменения в гуморальном звене иммунитета при нарушении барьерной функции покровов и слизистых оболочек (Ахмедова 2014). Так как рассмотренные в обзоре компоненты гуморального иммунитета рыб встречаются в слизи, лимфоидной ткани, плазме и прочих жидкостях, а также экспрессируются во множестве тканей, подобное обобщение даёт возможность их приоритетного выбора для изучения корреляции патогена с механизмами защиты организма рыбы, а именно отмечена противомикозная активность таких лизинов, как антимикробные пептиды и фунгистатический эффект трансферрина.

Учёные из Санкт-Петербургского филиала ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии» («ГосНИОРХ» им. А. С. Берга») совместно с НИЦ «Курчатовский институт» в целях повышения качества иммунизации рыб провели работу по созданию прототипов пероральных ДНК-вакцин, адъювантные свойства полисахаридной оболочки которых в перспективе могут увеличить гуморальный и клеточный иммунный ответ на модельный белок (Зубарева и др. 2024). В обзоре рассмотрены исследования с аналогичными задачами, направленные на улучшение эффективности вакцинации рыб, имеющих приоритетное значение в аквакультуре. В частности, особый интерес представляют хемокины, среди которых есть группы, характерные только для рыб.

Заключение

Подробное изучение гуморальных факторов иммунной системы рыб позволяет выявлять наиболее значимые звенья для успешного

осуществления профилактических мер в рыбоводстве. Приоритетные прикладные исследования в области сохранения здоровья объектов аквакультуры наравне с традиционными селекционными подходами и гистохимическими методами используют в широком диапазоне молекулярно-генетические подходы (Апаликова и др. 2025). Иммунитет рыб, хотя и схож с другими высшими организмами, имеет различия, обусловленные их естественной средой обитания. В отличие от теплокровных позвоночных у рыб физиология и развитие иммунной системы в значительной степени зависят от параметров окружающей среды. Разнообразие и совокупность подходов к решению проблем культивации рыбы в аквакультуре Ленинградской области позволят ускорить разработку и повышение эффективности методов выведения поколений рыб с повышенной устойчивостью к инфекциям различного патогенеза.

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. Жукова Алина Александровна — научное руководство, анализ литературных данных и работа над текстом статьи;
- б. Митрюшкина Диана Константиновна — поиск литературы по теме обзора, доработка рукописи;
- в. Киселёва Марина Николаевна — поиск литературы по теме обзора, доработка текста;
- г. Маметьева Полина Алексеевна — редактирование текста.

Author Contributions

- a. Alina A. Zhukova — conceptualization, analysis of literature data and interpretation of results;
- b. Diana K. Mitryushkina — literature search, manuscript revision;
- c. Marina N. Kiseleva — literature search, manuscript revision;
- d. Polina A. Mameteva — manuscript editing.

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующей лабораторией генетики Санкт-Петербургского филиала ФГБНУ «ВНИРО» «ГосНИОРХ» им. Л. С. Берга», канд. биол. наук Апаликовой Ольге Владимировне за консультирование и поддержку.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge to PhD Olga Vladimirovna Apalikova, Head of the Genetics Laboratory of the St. Petersburg Branch of the L. S. Berg GosNIORH State Research University, for her advice and support.

Литература

- Алексеева, И. Г., Артамонов, Н. А. (2023) Сапролегниоз рыб в промышленном рыбоводстве. В кн.: *Ветеринарная медицина: связь поколений как фактор устойчивого развития России. Материалы Международной конференции*. Омск: Изд-во Омского государственного аграрного университет имени П. А. Столыпина, с. 153–158.
- Апаликова, О. В., Киселева, М. Н., Митрюшкина, Д. К. и др. (2025) Молекулярно-генетические подходы к изучению устойчивости рыб к болезням. *Труды ВНИРО*, т. 199, с. 142–156. <https://doi.org/10.36038/2307-3497-2025-199-142-156>
- Ахмедова, С. Д. (2014) Показатели гуморального иммунитета у пациентов с микотическим поражением кожи и ее придатков. *Медицинские новости*, № 3, с. 77–79.
- Вавиленкова, Ю. А. (2012) Современные представления о системе интерферона. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, т. 11, № 2, с. 74–82.
- Вылка, М. М., Лютиков, А. А., Дьякова, С. А. и др. (2025) Микробиота кишечника производителей сиговых на примере *Coregonus nasus* в аквакультуре в нерестовый период. *Экологическая генетика*, т. 23, № 3, с. 225–234. <https://doi.org/10.17816/ecogen679052>
- Деягин, В. М., Скворцова, Ю. В., Раймулла, Е. А. (2025) Остеоиммунология. *Лечение и профилактика*, т. 15, № 2, с. 5–19.
- Дрошнев, А. Е., Завьялова, Е. А., Гулюкин, М. И., Хлунов, О. В. (2012) Современная вакцинопрофилактика радужной форели против вибриоза. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*, № 1, с. 31–33.
- Дун, С., Шилин, М. Б., Леонтьева, Е. О. (2024) Развитие новых технологий защиты рыб от инфекций в условиях аквакультуры. *Арктика и инновации*, т. 2, № 3, с. 64–82. <https://doi.org/10.21443/3034-1434-2024-2-3-64-82>
- Егорова, Е. В., Кренев, И. А., Оборин, Н. Н., Берлов, М. Н. (2023) Антимикробная активность системы комплемента. *Медицинский академический журнал*, т. 23, № 2, с. 31–45. <https://doi.org/10.17816/MAJ322841>
- Жандалгарова, А. Д., Микряков, Д. В., Грозеску, Ю. Н. и др. (2025) Иммуномодулирующее действие комплекса бифидо- и лактобактерий на неспецифический гуморальный иммунитет гибрида осетровых рыб. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*, № 2, с. 249–254.
- Завьялова, Е. А., Дрошнев, А. Е., Булина, К. Ю. (2019) Вакцинация в аквакультуре: история, закономерности и особенности проведения работ. *Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии»*, № 1 (29), с. 95–100.
- Зубарева, А. А., Лютиков, А. А., Скорик, Ю. А. (2024) Создание прототипов ДНК-вакцин для аквакультуры на основе природных полисахаридов. В кн.: К. В. Колончин, М. М. Мельник (ред.). *Рыбохозяйственная наука. История, современность, перспективы. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию создания «ГосНИОРХ» им. Л. С. Берга*. М.: Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии, с. 173–175.
- Кочнева, А. А., Курицын, А. Е., Мурзина, С. А. (2025) Выявление *in silico* антимикробных последовательностей белков мозга радужной форели в аспекте комплексной переработки отходов аквакультуры. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*, т. 520, с. 50–56. <https://doi.org/10.7868/S3034505725010099>
- Кузьмина, В. В. (2016) Влияние цинка и меди на активность протеаз пищеварительного тракта, обеспечивающих неспецифическую защиту рыб. *Труды ВНИРО*, т. 162, с. 64–72.
- Меркулова, Н. Л., Грехнева, Е. В., Чуйкова, С. В. (2021) Изучение возможности использования эпидермальной слизи *Clarias gariepinus* как нового источника фармакологически ориентированных препаратов. В кн.: А. Г. Габибов, М. А. Островский (ред.). *III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. VII съезд биохимиков России. X российский симпозиум «Белки и пептиды». VII съезд физиологов СНГ*. Т. 2. М.: Перо, с. 138.
- Микряков, В. Р., Микряков, Д. В. (2015) Иммунологическая индикация здоровья рыб. *Вопросы ихтиологии*, т. 55, № 1, с. 119–123. <https://doi.org/10.7868/S0042875215010129>
- Пронина, Г. И. (2014) Возможность повышения иммунной устойчивости гидробионтов в аквакультуре. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*, № 3 (47), с. 180–182.

- Пронина, Г. И., Иванов, А. А., Маннапов, А. Г., Саная, О. В. (2021) Иммуниетет пойкилотермных гидробионтов. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*, вып. 2, с. 71–91. <https://doi.org/10.26897/0021-342X-2021-2-71-91>
- Субботкин, М. Ф., Субботкина, Т. А. (2020) Влияние заражения и инъекций субстанций различной природы на лизоцим карповых рыб (Cyprinidae) (обзор). *Биология внутренних вод*, № 2, с. 180–191. <https://doi.org/10.31857/S0320965220020151>
- Субботкина, Т. А., Субботкин, М. Ф. (2003) Особенности активности лизоцима некоторых видов костистых рыб р. Волги. *Биология внутренних вод*, № 1, с. 102–107.
- Суворова, Т. А., Микряков, Д. В., Пронина, Г. И. и др. (2025) Некоторые показатели неспецифического иммунитета леща *Abramis brama* водохранилищ Средней Волги. *Биология внутренних вод*, т. 18, № 1, с. 226–231.
- Яковенко, П. П., Авдеев, А. С. (2024) Роль цитокинов в иммунитете костистых рыб. В кн.: Н. Е. Горковенко (ред.). *Актуальные проблемы ветеринарной медицины: состояние и решения: сборник статей по материалам Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию со дня основания факультета ветеринарной медицины*. Краснодар: Изд-во Кубанского государственного аграрного университета им. И. Т. Трубилина, с. 193–197.
- Agbede, S. A., Adedeji, O. B., Adeyemo, O. K. (2012) Tissues and organs involved in the non-specific defence mechanism in fish: A review. *Journal of Applied Sciences Research*, vol. 8, no. 5, pp. 2493–2496.
- Alejo, A., Tafalla, C. (2011) Chemokines in teleost fish species. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 12, pp. 1215–1222. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.03.011>
- Bacon, K., Baggiolini, M., Broxmeyer, H. et al. (2002) Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 22, no. 10, pp. 1067–1068. <https://doi.org/10.1089/107999002760624305>
- Bayne, C. J., Gerwick, L. (1996) The acute phase response and innate immunity of fish. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 25, no. 8–9, pp. 725–743. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(01\)00033-7](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(01)00033-7)
- Beck, G., Habicht, G. S. (2007) Immunity and the invertebrates. *Scientific American*, vol. 275, no. 5, pp. 60–66. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1196-60>
- Bhatt, P., Kumaresan, V., Palanisamy, R. et al. (2018) A mini review on immune role of chemokines and its receptors in snakehead murrel *Channa striatus*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 72, pp. 670–678. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.11.036>
- Birkemo, G. A., Lüders, T., Andersen, Ø. et al. (2003) Hipposin, a histone-derived antimicrobial peptide in Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Proteins and Proteomics*, vol. 1646, no. 1-2, pp. 207–215. [https://doi.org/10.1016/s1570-9639\(03\)00018-9](https://doi.org/10.1016/s1570-9639(03)00018-9)
- Boshra, H., Li, J., Sunyer, J. O. (2006) Recent advances on the complement system of teleost fish. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 20, no. 2, pp. 239–262. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2005.04.004>
- Cocito, C. (1983) Properties of virginiamycin-like antibiotics (synergimycins), inhibitors containing synergistic components. In: F. E. Hahn (eds.). *Modes and mechanisms of microbial growth inhibitors*. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., pp. 296–332. https://doi.org/10.1007/978-3-642-68946-8_19
- Dong, X., Li, J., He, J. et al. (2016) Anti-infective mannose receptor immune mechanism in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 54, pp. 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.04.006>
- Dong, X., Shilin, M. B., Apalikova, O. V. et al. (2021) The anti-infective immune mechanism of the CCL2 and CCL3 chemokines in the large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). *Journal of Applied Ichthyology*, vol. 37, no. 6, pp. 807–996. <https://doi.org/10.1111/jai.14214>
- Dunkelberger, J. R., Song, W.-C. (2010) Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research*, vol. 20, no. 1, pp. 34–50. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>
- East, L., Isacke, C. M. (2002) The mannose receptor family. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*, vol. 1572, no. 2-3, pp. 364–386. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00319-7](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00319-7)
- Ellis, A. E. (1987) Inhibition of the *Aeromonas salmonicida* extracellular protease by α_2 -macroglobulin in the serum of rainbow trout. *Microbial Pathogenesis*, vol. 3, no. 3, pp. 167–177. [https://doi.org/10.1016/0882-4010\(87\)90093-3](https://doi.org/10.1016/0882-4010(87)90093-3)
- Ellis, A. E. (2001) Innate host defense mechanism of fish against viruses and bacteria. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 25, no. 8-9, pp. 827–239. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(01\)00038-6](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(01)00038-6)
- Freedman, S. J. (1991) The role of alpha 2-macroglobulin in furunculosis: A comparison of rainbow trout and brook trout. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, vol. 98, no. 4, pp. 549–553. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(91\)90252-9](https://doi.org/10.1016/0305-0491(91)90252-9)
- Furnes, C., Seppola, M., Robertsen, B. (2009) Molecular characterisation and expression analysis of interferon gamma in Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 26, no. 2, pp. 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.12.002>
- Gazi, U., Martinez-Pomares, L. (2009) Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*, vol. 214, no. 7, pp. 554–561. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.004>
- Hellio, C., Pons, A. M., Beauvil, C. et al. (2002) Antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of extracts from fish epidermis and epidermal mucus. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 20, no. 3, pp. 214–219. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00172-3)

- Holland, M. C. H., Lambris, J. D. (2002) The complement system of teleosts. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 12, no. 5, pp. 399–420. <https://doi.org/10.1006/fsim.2001.0408>
- Huang, Y., Yu, X.-Y., Luo, P. et al. (2023) Three novel L-type lectins from obscure puffer *Takifugu obscurus* promote antimicrobial immune response. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 149, article 105046. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2023.105046>
- Klockars, M., Roberts, P. (1976) Stimulation of phagocytosis by human lysozyme. *Acta Haematologica*, vol. 55, no. 5-2, pp. 289–295. <https://doi.org/10.1159/000208029>
- Kugapreethan, R., Wan, Q., Nilojan, J., Lee, J. (2018) Identification and characterization of a calcium-dependent lily-type lectin from black rockfish (*Sebastes schlegelii*): Molecular antennas are involved in host defense via pathogen recognition. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 81, pp. 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.11.006>
- Kurtz, J. (2005) Specific memory within innate immune systems. *Trends in Immunology*, vol. 26, no. 4, pp. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.02.001>
- Laing, K. J., Secombes, C. J. (2004) Chemokines. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 28, no. 5, pp. 443–460. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.006>
- Liu, J., Liu, X., Wang, Z., Zhang, Q. (2022) Immunological characterization and function analysis of L-type lectin from spotted knifejaw, *Oplegnathus punctatus*. *Frontiers in Immunology*, vol. 13, article 993777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.993777>
- Liu, X., Tang, X., Wang, L. et al. (2014) Molecular cloning and expression analysis of mannose receptor in blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*). *Molecular Biology Reports*, vol. 41, no. 7, pp. 4601–4611. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3331-2>
- Maier, V. H., Dorn, K. V., Gudmundsdottir, B. K., Gudmundsson, G. H. (2008) Characterisation of cathelicidin gene family members in divergent fish species. *Molecular Immunology*, vol. 45, no. 14, pp. 3723–3730. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.002>
- Mu, Y., Zhou, S., Ding, N. et al. (2019) Molecular characterization of a new fish specific chemokine CXCL_{F6} in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) and its role in inflammatory response. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 84, pp. 787–794. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.10.068>
- Natnan, M. E., Low, C.-F., Chong, C.-M. et al. (2021) Integration of omics tools for understanding the fish immune response due to microbial challenge. *Frontiers in Marine Science*, vol. 8, article 668771. <https://doi.org/10.3389/fmars.2021.668771>
- Neves, J. V., Wilson, J. M., Rodrigues, P. N. S. (2009) Transferrin and ferritin response to bacterial infection: The role of the liver and brain in fish. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 33, no. 7, pp. 848–857. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2009.02.001>
- Nomiyama, H., Hieshima, K., Osada, N. et al. (2008) Extensive expansion and diversification of the chemokine gene family in zebrafish: Identification of a novel chemokine subfamily CX. *BMC Genomics*, vol. 9, article 222. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-222>
- Pajuelo, D., Lee, C.-T., Roig, F. J. et al. (2015) Novel host-specific iron acquisition system in the zoonotic pathogen *Vibrio vulnificus*. *Environmental Microbiology*, vol. 17, no. 6, pp. 2076–2089. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12782>
- Redmond, A. K., Zou, J., Secombes, C. J. et al. (2019) Discovery of all three types in cartilaginous fishes enables phylogenetic resolution of the origins and evolution of interferons. *Frontiers in Immunology*, vol. 10, article 1558. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01558>
- Robertsen, B. (2006) The interferon system of teleost fish. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 20, no. 2, pp. 172–191. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2005.01.010>
- Robertsen, B., Bergan, V., Røkenes, T. et al. (2003) Atlantic salmon interferon genes: Cloning, sequence analysis, expression, and biological activity. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 23, no. 10, pp. 601–612. <https://doi.org/10.1089/107999003322485107>
- Salton, M. R. J., Ghuysen, J. M. (1959) The structure of di- and tetra-saccharides released from cell walls by lysozyme and streptomycetes F₁ enzyme and the β (1→4) N-acetylhexosaminidase activity of these enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 36, no. 2, pp. 552–554. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(59\)90205-7](https://doi.org/10.1016/0006-3002(59)90205-7)
- Saurabh, S., Sahoo, P. K. (2008) Lysozyme: An important defence molecule of fish innate immune system. *Aquaculture Research*, vol. 39, no. 3, pp. 233–239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2007.01883.x>
- Smith, N. C., Rise, M. L., Christian, S. L. (2019) A comparison of the innate and adaptive immune systems in cartilaginous fish, ray-finned fish, and lobe-finned fish. *Frontiers in Immunology*, vol. 10, article 2292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02292>
- Stafford, J. L., Belosevic, M. (2003) Transferrin and the innate immune response of fish: identification of a novel mechanism of macrophage activation. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 27, no. 6–7, pp. 539–554. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(02\)00138-6](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(02)00138-6)
- Sun, B., Lei, Y., Cao, Z. et al. (2019) TroCCL4, a CC chemokine of *Trachinotus ovatus*, is involved in the antimicrobial immune response. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 86, pp. 525–535. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.11.080>

- Tasumi, S., Ohira, T., Kawazoe, I. et al. (2002) Primary structure and characteristics of a lectin from skin mucus of the Japanese eel *Anguilla japonica*. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 30, pp. 27305–27311. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202648200>
- Tkachenko, H., Grudniewska, J. (2017) Antioxidant defense in the brain tissue of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss Walbaum*) immunized by anti-Aeromonas vaccine. *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva*, no. 20-2, pp. 326–331.
- Wang, J., Meng, Z., Wang, G. et al. (2020) A CCL25 chemokine functions as a chemoattractant and an immunomodulator in black rockfish, *Sebastes schlegelii*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 100, pp. 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.02.063>
- Wang, T., Liang, J., Xiang, X. et al. (2019) Functional identification and expressional responses of large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) interleukin-8 and its receptor. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 87, pp. 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.01.035>
- Wang, X.-A., Ma, A.-J., Sun, Z.-B. (2021) Genetic parameters of seven immune factors in turbot (*Scophthalmus maximus*) infected with *Vibrio anguillarum*. *Journal of Fish Diseases*, vol. 44, no. 3, pp. 263–271. <https://doi.org/10.1111/jfd.13320>
- Wangkahart, E., Secombes, C. J., Wang, T. (2019) Studies on the use of flagellin as an immunostimulant and vaccine adjuvant in fish aquaculture. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, article 3054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03054>
- Wu, C., Zhao, X., Babu, V. S. et al. (2018) Distribution of mannose receptor in blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) during the embryonic development and its immune response to the challenge of *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 78, pp. 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.03.049>
- Yu, L., Li, C.-H., Chen, J. (2019) A novel CC chemokine ligand 2 like gene from ayu *Plecoglossus altivelis* is involved in the innate immune response against *Vibrio anguillarum*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 87, pp. 886–896. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.02.019>
- Zhao, X., Liu, L., Hegazy, A. M. et al. (2015) Mannose receptor mediated phagocytosis of bacteria in macrophages of blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) in a Ca²⁺-dependent manner. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 43, no. 2, pp. 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.01.002>
- Zheng, F., Asim, M., Lan, J. et al. (2015) Molecular cloning and functional characterization of mannose receptor in zebra fish (*Danio rerio*) during infection with *Aeromonas sobria*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 5, pp. 10997–11012. <https://doi.org/10.3390/ijms160510997>
- Zou, J., Secombes, C. J. (2011) Teleost fish interferons and their role in immunity. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 12, pp. 1376–1387. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.07.001>
- Zou, J., Carrington, A., Collet, B. et al. (2005) Identification and bioactivities of IFN- γ in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*: The first Th1-type cytokine characterized functionally in fish. *The Journal of Immunology*, vol. 175, no. 4, pp. 2484–2494. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2484>
- Zou, J., Gorgoglione, B., Taylor, N. G. H. et al. (2014) Salmonids have an extraordinary complex type I IFN system: Characterization of the IFN locus in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* reveals two novel IFN subgroups. *The Journal of Immunology*, vol. 193, no. 5, pp. 2273–2286. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301796>

References

- Agbede, S. A., Adedeji, O. B., Adeyemo, O. K. (2012) Tissues and organs involved in the non-specific defence mechanism in fish: A review. *Journal of Applied Sciences Research*, vol. 8, no. 5, pp. 2493–2496. (In English)
- Ahmedova, S. D. (2014) Pokazateli gumoral'nogo immuniteta u patsientov s mikoticheskim porazheniem kozhi i ee pridatkov [Indices of humoral immunity in patients with mycotic lesions of skin and its appendages]. *Meditzinskie novosti*, no. 3, pp. 77–79. (In Russian)
- Alejo, A., Tafalla, C. (2011) Chemokines in teleost fish species. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 12, pp. 1215–1222. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.03.011> (In English)
- Alekseeva, I. G., Artamonov, N. A. (2023) Saprolegnioz ryb v promyshlennom rybovodstve [Saprolegniosis of fish in industrial fish culture]. In: *Veterinarnaya meditsina: svyaz' pokolenij kak faktor ustojchivogo razvitiya Rossii. Materialy Mezhdunarodnoj konferentsii [Veterinary medicine: Generational connection as a factor of sustainable development in Russia. Proceedings of the International conference]*. Omsk: Omsk State Agrarian University named after P. Stolypin Publ., pp. 153–158. (In Russian)
- Apalikova, O. V., Kiseleva, M. N., Mitryushkina, D. K. et al. (2025) Molekulyarno-geneticheskie podkhody k izucheniyu ustojchivosti ryb k boleznyam [Molecular genetic approaches to the study of fish resistance to diseases]. *Trudy VNIRO*, vol. 199, pp. 142–156. <https://doi.org/10.36038/2307-3497-2025-199-142-156> (In Russian)
- Bacon, K., Baggiolini, M., Broxmeyer, H. et al. (2002) Chemokine/chemokine receptor nomenclature. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 22, no. 10, pp. 1067–1068. <https://doi.org/10.1089/107999002760624305> (In English)
- Bayne, C. J., Gerwick, L. (1996) The acute phase response and innate immunity of fish. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 25, no. 8–9, pp. 725–743. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(01\)00033-7](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(01)00033-7) (In English)

- Beck, G., Habicht, G. S. (2007) Immunity and the invertebrates. *Scientific American*, vol. 275, no. 5, pp. 60–66. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1196-60> (In English)
- Bhatt, P., Kumaresan, V., Palanisamy, R. et al. (2018) A mini review on immune role of chemokines and its receptors in snakehead murrel *Channa striatus*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 72, pp. 670–678. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.11.036> (In English)
- Birkemo, G. A., Lüders, T., Andersen, Ø. et al. (2003) Hipposin, a histone-derived antimicrobial peptide in Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L.). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Proteins and Proteomics*, vol. 1646, no. 1-2, pp. 207–215. [https://doi.org/10.1016/s1570-9639\(03\)00018-9](https://doi.org/10.1016/s1570-9639(03)00018-9) (In English)
- Boshra, H., Li, J., Sunyer, J. O. (2006) Recent advances on the complement system of teleost fish. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 20, no. 2, pp. 239–262. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2005.04.004> (In English)
- Cocito, C. (1983) Properties of virginiamycin-like antibiotics (synergimycins), inhibitors containing synergistic components. In: F. E. Hahn (eds.). *Modes and mechanisms of microbial growth inhibitors*. Berlin; Heidelberg: Springer Publ., pp. 296–332. https://doi.org/10.1007/978-3-642-68946-8_19 (In English)
- Delyagin, W. M., Scvortsova, Yu. V., Raimulla, Ye. A. (2025) Osteoimmunologiya [Osteoimmunology]. *Lechenie i profilaktika*, vol. 15, no. 2, pp. 5–19. (In Russian)
- Dong, X., Li, J., He, J. et al. (2016) Anti-infective mannose receptor immune mechanism in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 54, pp. 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.04.006> (In English)
- Dong, X., Shilin, M. B., Apalikova, O. V. et al. (2021) The anti-infective immune mechanism of the CCL2 and CCL3 chemokines in the large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). *Journal of Applied Ichthyology*, vol. 37, no. 6, pp. 807–996. <https://doi.org/10.1111/jai.14214> (In English)
- Dong, X., Shilin, M. B., Leonteva, E. O. (2024) Razvitiye novykh tekhnologiy zashchity ryb ot infektsij v usloviyakh akvakul'tury [Development of improved technologies for protecting fish from infections in aquaculture]. *Arktika i innovatsii — Arctic and Innovations*, vol. 2, no. 3, pp. 64–82. <https://doi.org/10.21443/3034-1434-2024-2-3-64-82> (In Russian)
- Droshnev, A. E., Zavyalova, E. A., Gulukin, M. I., Hlunov, O. B. (2012) Sovremennaya vaksinoprofilaktika raduzhnoj foreli protiv vibriozia [Modern vaccinal prevention of rainbow trout against vibriosis]. *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal. Sel'skokhozyajstvennyye zhivotnye*, no. 1, pp. 31–33. (In Russian)
- Dunkelberger, J. R., Song, W.-C. (2010) Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research*, vol. 20, no. 1, pp. 34–50. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139> (In English)
- East, L., Isacke, C. M. (2002) The mannose receptor family. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects*, vol. 1572, no. 2–3, pp. 364–386. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00319-7](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00319-7) (In English)
- Ellis, A. E. (1987) Inhibition of the *Aeromonas salmonicida* extracellular protease by α_2 -macroglobulin in the serum of rainbow trout. *Microbial Pathogenesis*, vol. 3, no. 3, pp. 167–177. [https://doi.org/10.1016/0882-4010\(87\)90093-3](https://doi.org/10.1016/0882-4010(87)90093-3) (In English)
- Ellis, A. E. (2001) Innate host defense mechanism of fish against viruses and bacteria. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 25, no. 8-9, pp. 827–239. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(01\)00038-6](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(01)00038-6) (In English)
- Egorova, E. V., Krenev, I. A., Oborin, N. N., Berlov, M. N. (2023) Antimikrobnaya aktivnost' sistemy komplementa [Antimicrobial activity of the complement system]. *Meditinskij akademicheskij zhurnal — Medical Academic Journal*, vol. 23, no. 2, pp. 31–45. <https://doi.org/10.17816/MAJ322841> (In Russian)
- Freedman, S. J. (1991) The role of alpha 2-macroglobulin in furunculosis: A comparison of rainbow trout and brook trout. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, vol. 98, no. 4, pp. 549–553. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(91\)90252-9](https://doi.org/10.1016/0305-0491(91)90252-9) (In English)
- Furnes, C., Seppola, M., Robertsen, B. (2009) Molecular characterisation and expression analysis of interferon gamma in Atlantic cod (*Gadus morhua*). *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 26, no. 2, pp. 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2008.12.002> (In English)
- Gazi, U., Martinez-Pomares, L. (2009) Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*, vol. 214, no. 7, pp. 554–561. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.004> (In English)
- Hellio, C., Pons, A. M., Beaupoil, C. et al. (2002) Antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of extracts from fish epidermis and epidermal mucus. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 20, no. 3, pp. 214–219. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(02\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00172-3) (In English)
- Holland, M. C. H., Lambris, J. D. (2002) The complement system of teleosts. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 12, no. 5, pp. 399–420. <https://doi.org/10.1006/fsim.2001.0408> (In English)
- Huang, Y., Yu, X.-Y., Luo, P. et al. (2023) Three novel L-type lectins from obscure puffer *Takifugu obscurus* promote antimicrobial immune response. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 149, article 105046. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2023.105046> (In English)
- Klockars, M., Roberts, P. (1976) Stimulation of phagocytosis by human lysozyme. *Acta Haematologica*, vol. 55, no. 5-2, pp. 289–295. <https://doi.org/10.1159/000208029> (In English)
- Kochneva, A. A., Kuritsyn, A. E., Murzina, S. A. (2025) Vyyavlenie *in silico* antimikrobykh posledovatel'nostej belkov mozga raduzhnoj foreli v aspekte kompleksnoj pererabotki otkhodov akvakul'tury [Identification *in silico* of antimicrobial sequences of rainbow trout brain proteins in the context of integrated in the context of complex recycling of aquaculture wastes]. *Doklady Rossijskoj akademii nauk. Nauki o zhizni*, vol. 520, pp. 50–56. <https://doi.org/10.7868/S3034505725010099> (In Russian)

- Kugapreethan, R., Wan, Q., Nilojan, J., Lee, J. (2018) Identification and characterization of a calcium-dependent lily-type lectin from black rockfish (*Sebastes schlegelii*): Molecular antennas are involved in host defense via pathogen recognition. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 81, pp. 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.11.006> (In English)
- Kurtz, J. (2005) Specific memory within innate immune systems. *Trends in Immunology*, vol. 26, no. 4, pp. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.02.001> (In English)
- Kuz'mina, V. V. (2016) Vliyanie tsinka i medi na aktivnost' proteaz pishchevaritel'nogo trakta, obespechvayushchikh nespetsificheskuyu zashchitu ryb [Effect of zinc and copper on the gut protease activity providing non-specific protection of fish]. *Trudy VNIRO*, vol. 162, pp. 64–72. (In Russian)
- Laing, K. J., Secombes, C. J. (2004) Chemokines. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 28, no. 5, pp. 443–460. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2003.09.006> (In English)
- Liu, J., Liu, X., Wang, Z., Zhang, Q. (2022) Immunological characterization and function analysis of L-type lectin from spotted knifejaw, *Oplegnathus punctatus*. *Frontiers in Immunology*, vol. 13, article 993777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.993777> (In English)
- Liu, X., Tang, X., Wang, L. et al. (2014) Molecular cloning and expression analysis of mannose receptor in blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*). *Molecular Biology Reports*, vol. 41, no. 7, pp. 4601–4611. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3331-2> (In English)
- Maier, V. H., Dorn, K. V., Gudmundsdottir, B. K., Gudmundsson, G. H. (2008) Characterisation of cathelicidin gene family members in divergent fish species. *Molecular Immunology*, vol. 45, no. 14, pp. 3723–3730. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.002> (In English)
- Merkulova, N. L., Grekhneva, E. V., Chujkova, S. V. (2021) Izuchenie vozmozhnosti ispol'zovaniya epidermal'noj slizi *Clarias gariepinus* kak novogo istochnika farmakologicheskii orientirovannykh preparatov [Studying the possibility of using the epidermal mucus of *Clarias gariepinus* as a new source of pharmacologically oriented drugs]. In: A. G. Gabibov, M. A. Ostrovskij (eds.). *III ob'edinennyj nauchnyj forum fiziologov, biokhimikov i molekulyarnykh biologov. VII sez'd biokhimikov Rossii. X rossijskij simpozium "Belki i peptidy". VII sez'd fiziologov SNG [III Joint scientific forum of physiologists, biochemists, and molecular biologists. VII Congress of Russian biochemists. X Russian symposium "Proteins and peptides". VII Congress of CIS physiologists]. Vol. 2. Moscow: Pero Publ., p. 138. (In Russian)*
- Mikryakov, V. R., Mikryakov, D. V. (2015) Immunologicheskaya indikatsiya zdorov'ya ryb [Immunological indication of fish health]. *Voprosy ikhtiologii — Journal of Ichthyology*, vol. 55, no. 1, pp. 119–123. <https://doi.org/10.7868/S0042875215010129> (In Russian)
- Mu, Y., Zhou, S., Ding, N. et al. (2019) Molecular characterization of a new fish specific chemokine CXCL_{F6} in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) and its role in inflammatory response. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 84, pp. 787–794. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.10.068> (In English)
- Natnan, M. E., Low, C.-F., Chong, C.-M. et al. (2021) Integration of omics tools for understanding the fish immune response due to microbial challenge. *Frontiers in Marine Science*, vol. 8, article 668771. <https://doi.org/10.3389/fmars.2021.668771> (In English)
- Neves, J. V., Wilson, J. M., Rodrigues, P. N. S. (2009) Transferrin and ferritin response to bacterial infection: The role of the liver and brain in fish. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 33, no. 7, pp. 848–857. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2009.02.001> (In English)
- Nomiyama, H., Hieshima, K., Osada, N. et al. (2008) Extensive expansion and diversification of the chemokine gene family in zebrafish: Identification of a novel chemokine subfamily CX. *BMC Genomics*, vol. 9, article 222. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-222> (In English)
- Pajuelo, D., Lee, C.-T., Roig, F. J. et al. (2015) Novel host-specific iron acquisition system in the zoonotic pathogen *Vibrio vulnificus*. *Environmental Microbiology*, vol. 17, no. 6, pp. 2076–2089. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12782> (In English)
- Pronina, G. I. (2014) Vozmozhnost' povysheniya immunoj ustojchivosti gidrobiontov v akvakul'ture [The possibility to increase the immune resistance of hydrobionts in aquaculture]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta — Izvestia Orenburg State Agrarian University*, no. 3 (47), pp. 180–182. (In Russian)
- Pronina, G. I., Ivanov, A. A., Mannapov, A. G., Sanaya, O. V. (2021) Immunitet pojkilotermyjnykh gidrobiontov [Immune system of pojkilothermic aquatic organisms]. *Izvestiya Timiryazevskoj sel'skokhozyajstvennoj akademii — Izvestiya of Timiryazev Agricultural Academy*, no. 2, pp. 71–91. <https://doi.org/10.26897/0021-342X-2021-2-71-91> (In Russian)
- Redmond, A. K., Zou, J., Secombes, C. J. et al. (2019) Discovery of all three types in cartilaginous fishes enables phylogenetic resolution of the origins and evolution of interferons. *Frontiers in Immunology*, vol. 10, article 1558. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01558> (In English)
- Robertsen, B. (2006) The interferon system of teleost fish. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 20, no. 2, pp. 172–191. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2005.01.010> (In English)
- Robertsen, B., Bergan, V., Røkenes, T. et al. (2003) Atlantic salmon interferon genes: Cloning, sequence analysis, expression, and biological activity. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 23, no. 10, pp. 601–612. <https://doi.org/10.1089/107999003322485107> (In English)

- Salton, M. R. J., Ghuysen, J. M. (1959) The structure of di- and tetra-saccharides released from cell walls by lysozyme and streptomycetes F₁ enzyme and the β (1→4) N-acetylhexosaminidase activity of these enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 36, no. 2, pp. 552–554. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(59\)90205-7](https://doi.org/10.1016/0006-3002(59)90205-7) (In English)
- Saurabh, S., Sahoo, P. K. (2008) Lysozyme: An important defence molecule of fish innate immune system. *Aquaculture Research*, vol. 39, no. 3, pp. 233–239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2007.01883.x> (In English)
- Smith, N. C., Rise, M. L., Christian, S. L. (2019) A comparison of the innate and adaptive immune systems in cartilaginous fish, ray-finned fish, and lobe-finned fish. *Frontiers in Immunology*, vol. 10, article 2292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02292> (In English)
- Stafford, J. L., Belosevic, M. (2003) Transferrin and the innate immune response of fish: identification of a novel mechanism of macrophage activation. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 27, no. 6-7, pp. 539–554. [https://doi.org/10.1016/s0145-305x\(02\)00138-6](https://doi.org/10.1016/s0145-305x(02)00138-6) (In English)
- Subbotkin, M. F., Subbotkina, T. A. (2020) Vliyanie zarazheniya i in'ektsij substantsij razlichnoj prirody na lizotsim karpovykh ryb (Cyprinidae) (obzor) [Effect of infection and injections of substances of different origin on lysozyme in cyprinids (Cyprinidae) (review)]. *Biologiya vnutrennikh vod*, no. 2, pp. 180–191 <https://doi.org/10.31857/S0320965220020151> (In Russian)
- Subbotkina, T. A., Subbotkin, M. F. (2003) Osobennosti aktivnosti lizotsima nekotorykh vidov kostistyykh ryb r. Volgi [Patterns of the lysozyme activity in some species of teleost fishes from the Volga river]. *Biologiya vnutrennikh vod*, no. 1, pp. 102–107. (In Russian)
- Sun, B., Lei, Y., Cao, Z. et al. (2019) TroCCL4, a CC chemokine of *Trachinotus ovatus*, is involved in the antimicrobial immune response. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 86, pp. 525–535. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.11.080> (In English)
- Suvorova, T. A., Mikryakov, D. V., Pronina, G. I. et al. (2025) Nekotorye pokazateli nespetsificheskogo immuniteta leshcha *Abramis brama* vodokhranilishch Srednej Volgi [Some indicators of nonspecific immunity of bream *Abramis brama* in reservoirs of the middle Volga]. *Biologiya vnutrennikh vod*, vol. 18, no. 1, pp. 226–231. (In Russian)
- Tasumi, S., Ohira, T., Kawazoe, I. et al. (2002) Primary structure and characteristics of a lectin from skin mucus of the Japanese eel *Anguilla japonica*. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 30, pp. 27305–27311. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202648200> (In English)
- Tkachenko, H., Grudniewska, J. (2017) Antioxidant defense in the brain tissue of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) immunized by anti-Aeromonas vaccine. *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva*, no. 20-2, pp. 326–331. (In English)
- Vavilenkova, J. A. (2012) Sovremennyye predstavleniya o sisteme interferona [Modern conception of interferon system]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii — Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*, vol. 11, no. 2, pp. 74–82. (In Russian)
- Vylka, M. M., Lyutikov, A. A., Dyakova, S. A. et al. (2025) Mikrobiota kishchnika proizvoditelej sigovykh na primere *Coregonus nasus* v akvakul'ture v nerestovyy period [Gut microbiota of healthy and saprolegniosis-affected whitefish (*Coregonus nasus*) producers in aquaculture]. *Ecologicheskaya genetika — Ecological Genetics*, vol. 23, no. 3, pp. 225–234. <https://doi.org/10.17816/ecogen679052> (In Russian)
- Wang, J., Meng, Z., Wang, G. et al. (2020) A CCL25 chemokine functions as a chemoattractant and an immunomodulator in black rockfish, *Sebastes schlegelii*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 100, pp. 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.02.063> (In English)
- Wang, T., Liang, J., Xiang, X. et al. (2019) Functional identification and expressional responses of large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) interleukin-8 and its receptor. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 87, pp. 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.01.035> (In English)
- Wang, X.-A., Ma, A.-J., Sun, Z.-B. (2021) Genetic parameters of seven immune factors in turbot (*Scophthalmus maximus*) infected with *Vibrio anguillarum*. *Journal of Fish Diseases*, vol. 44, no. 3, pp. 263–271. <https://doi.org/10.1111/jfd.13320> (In English)
- Wangkahart, E., Secombes, C. J., Wang, T. (2019) Studies on the use of flagellin as an immunostimulant and vaccine adjuvant in fish aquaculture. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, article 3054. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03054> (In English)
- Wu, C., Zhao, X., Babu, V. S. et al. (2018) Distribution of mannose receptor in blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) during the embryonic development and its immune response to the challenge of *Aeromonas hydrophila*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 78, pp. 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.03.049> (In English)
- Yakovenko, P. P., Avdeev, A. S. (2024) Rol' tsitokinov v immunitete kostistyykh ryb [Role of cytokines in immunity of bony fishes]. In: N. E. Gorkovenko (ed.). *Aktual'nye problemy veterinarnoj meditsiny: sostoyanie i resheniya. Sbornik statej po materialam Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj 50-letiyu so dnya osnovaniya fakul'teta veterinarnoj meditsiny [Current veterinary medicine issues: Status and solutions. Collection of articles based on the materials of the International scientific and practical conference dedicated to the 50th anniversary of the Faculty of Veterinary Medicine]*. Krasnodar: Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin Publ., pp. 193–197. (In Russian)

- Yu, L., Li, C.-H., Chen, J. (2019) A novel CC chemokine ligand 2 like gene from ayu *Plecoglossus altivelis* is involved in the innate immune response against *Vibrio anguillarum*. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 87, pp. 886–896. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.02.019> (In English)
- Zavvalova, E. A., Droshnev, A. E., Bulina, K. Yu. (2019) Vaksinatziya v akvakult'ure: istoriya, zakonomnosti i osobennosti provedeniya rabot [Vaccination in aquaculture: History, patterns and features of the work]. *Rossiiskij zhurnal Problemy veterinarnoj sanitarii, gigieny i ekologii — Russian Journal Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*, no. 1 (29), pp. 95–100. (In Russian)
- Zhandalgarova, A. D., Mikryakov, D. V., Grozesku, Yu. N. et al. (2025) Immunomoduliruyushchee dejstvie kompleksa bifido- i laktobakterij na nespetsificheskij gumoral'nyj immunitet gibrida osetrovyykh ryb [Immunomodulatory effect of bifidoand lactobacilli complex on non-specific humoral immunity of sturgeon fish hybrids]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya — Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*, no. 2, pp. 249–254. (In Russian)
- Zhao, X., Liu, L., Hegazy, A. M. et al. (2015) Mannose receptor mediated phagocytosis of bacteria in macrophages of blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) in a Ca²⁺-dependent manner. *Fish and Shellfish Immunology*, vol. 43, no. 2, pp. 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.01.002> (In English)
- Zheng, F., Asim, M., Lan, J. et al. (2015) Molecular cloning and functional characterization of mannose receptor in zebra fish (*Danio rerio*) during infection with *Aeromonas sobria*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 5, pp. 10997–11012. <https://doi.org/10.3390/ijms160510997> (In English)
- Zou, J., Secombes, C. J. (2011) Teleost fish interferons and their role in immunity. *Developmental and Comparative Immunology*, vol. 35, no. 12, pp. 1376–1387. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.07.001> (In English)
- Zou, J., Carrington, A., Collet, B. et al. (2005) Identification and bioactivities of IFN-γ in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*: The first Th1-type cytokine characterized functionally in fish. *The Journal of Immunology*, vol. 175, no. 4, pp. 2484–2494. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2484> (In English)
- Zou, J., Gorgoglione, B., Taylor, N. G. H. et al. (2014) Salmonids have an extraordinary complex type I IFN system: Characterization of the IFN locus in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* reveals two novel IFN subgroups. *The Journal of Immunology*, vol. 193, no. 5, pp. 2273–2286. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301796> (In English)
- Zubareva, A. A., Lyutikov, A. A., Skorik, Yu. A. (2024) Sozdanie prototipov DNK-vaksin dlya akvakultury na osnove prirodnykh polisakharidov [Creation of DNA vaccines for aquaculture based on natural polysaccharides]. In: K. V. Kolonchin, M. M. Mel'nik (eds.) *Rybokhozyajstvennaya nauka. Istoriya, sovremennost', perspektivy. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoj 110-letiyu sozdaniya "GosNIORKH im. L. S. Berga"* [Fisheries science. History, modernity, prospects. Materials of the International scientific and practical conference dedicated to the 110th anniversary of the establishment of the L. S. Berg State Research Institute]. Moscow: Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography Publ., pp. 173–175. (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.3, 616.379-008.64

EDN MITLGQ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-295-306>

Вкусовая чувствительность к сладкому у мышей с наследственной гипергликемией

Е. А. Лукина¹, В. О. Муровец

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

Сведения об авторах

Екатерина Алексеевна Лукина, SPIN-код: [7775-1825](#), Scopus AuthorID: [57218173976](#), ORCID: [0000-0001-5702-6541](#), e-mail: lukinaea@infran.ru

Владимир Олегович Муровец, SPIN-код: [1476-0480](#), Scopus AuthorID: [36515155700](#), ORCID: [0000-0001-5741-1562](#), e-mail: murovetsvo@infran.ru

Для цитирования: Лукина, Е. А., Муровец, В. О. (2025) Вкусовая чувствительность к сладкому у мышей с наследственной гипергликемией. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 295–306. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-295-306> EDN MITLGQ

Получена 1 октября 2025; прошла рецензирование 9 декабря 2025; принята 18 декабря 2025.

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

Права: © Е. А. Лукина, В. О. Муровец (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Предполагается, что патологические состояния, сопровождающиеся гипергликемией, такие как сахарный диабет второго типа (Д2Т), могут усиливаться из-за нарушения вкусовой чувствительности к сладкому, что провоцирует его повышенное потребление. Это делает актуальным исследование влияния уровня глюкозы крови на чувствительность вкусовой системы с использованием моделей ожирения и Д2Т. Объектом были самцы мышей двух вариантов линии Касукабе (КК): исходная КК.Сg-a/J (КК) и КК.Сg-A^y/J (КК-Ау), гетерозиготная по гену Агути леталь желтый (Ау), который усиливает экспрессию белка Агути, что способствует ожирению и усиливает гипергликемию. В тесте краткого доступа показано, что мутация Ау у мышей линии КК повышает потребление низких концентраций сахарозы и некалорийных подсластителей. Модификация процедуры тестирования добавлением пищевой депривации, что привело к снижению глюкозы в крови, вызвала снижение потребления и предпочтения низких концентраций сахарозы и рост предпочтения высоких до уровня линии КК. В тесте с длительным доступом к сладким растворам сахарозы и сахара мыши КК-Ау предпочитали низкие концентрации больше, а высокие — меньше, чем КК. Таким образом, Агути-индуцированная гипергликемия способствует увеличению потребления низких концентраций сладкого и снижает привлекательность высоких концентраций независимо от его метаболической ценности. Полученные данные свидетельствуют, что уровень глюкозы в крови может оказывать влияние на чувствительность вкусовых клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет, вкусовая чувствительность, рецепторы T1R, Агути, гипергликемия, мыши КК

Taste perception of sweetness in mice with hereditary hyperglycemia

E. A. Lukina¹, V. O. Murovets^{✉1}

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

Authors

Ekaterina A. Lukina, SPIN: 7775-1825, Scopus AuthorID: 57218173976, ORCID: 0000-0001-5702-6541, e-mail: lukinaea@infran.ru

Vladimir O. Murovets, SPIN: 1476-0480, Scopus AuthorID: 36515155700, ORCID: 0000-0001-5741-1562, e-mail: murovetsvo@infran.ru

For citation: Lukina, E. A., Murovets, V. O. (2025) Taste perception of sweetness in mice with hereditary hyperglycemia. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 295–306. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-295-306> EDN MITLGO

Received 1 October 2025; reviewed 9 December 2025; accepted 18 December 2025.

Funding: The study was supported by state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411784-3-3.1.8).

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

Abstract. Pathological conditions involving chronic hyperglycemia, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), may be exacerbated by impaired taste sensitivity to sweetness, potentially provoking increased sugar consumption. This underscores the need to investigate the effect of blood glucose on taste perception using models of obesity and T2DM. We studied male mice from two substrains of the Kasukabe (KK) strain: the original KK.Cg-a/J (KK) and KK.Cg-Ay/J (KK-Ay), which are heterozygous for the Agouti lethal yellow (*Ay*) gene. This mutation increases Agouti protein expression, promoting obesity and hyperglycemia. In a brief-access test using a gustometer, the *Ay* mutation in KK mice increased the consumption of low concentrations of sucrose and non-caloric sweeteners. Modifying the test protocol to include food deprivation — which lowered blood glucose — reduced the preference for and consumption of low sucrose concentrations and increased the preference for high concentrations to the level of the control (KK) strain. In a 48-hour two-bottle test with prolonged access to sucrose or saccharin solutions, KK-Ay mice exhibited a greater preference for low concentrations and a reduced preference for high concentrations compared to KK mice. Thus, Agouti-induced hyperglycemia promotes increased consumption of low sweetness concentration and reduces the attractiveness of high concentrations regardless of its metabolic value. These findings indicate that blood glucose levels can modulate the sensitivity of taste receptor cells.

Keywords: diabetes mellitus, taste sensitivity, T1R receptors, Agouti, hyperglycemia, KK mice

Введение

Процесс потребления пищи регулируется специализированными центрами головного мозга, расположенными в гипоталамусе и коре головного мозга, интегрирующими нейрональную и гормональную информацию от разнообразных рецепторов (Gutierrez et al. 2020; Murovets et al. 2024a). Потребление сладкого в значительной степени зависит от хемосенсорных механизмов, обеспечивающих вкусовое восприятие (Bachmanov et al. 2011; 2014). У позвоночных животных главную роль в рецепции веществ сладкого вкуса, как калорийных, прежде всего углеводной природы, так и некалорийных — разнообразных подсластителей, синтетических и натуральных, играют мембранные «вкусовые» рецепторы семейства T1 — T1R2 и T1R3, которые посредством G-белков связаны с инозитол-

трифосфатной и аденилатциклазной системами передачи внутриклеточного сигнала (von Molitor et al. 2021). Димеры рецепторов, кодируемых генами *TAS1R2–3* у человека и *tas1r2–3* у животных, выявляются не только в отвечающих за вкусовую чувствительность вкусовых клетках II типа, расположенных во вкусовых сосочках языка и на нёбе, но и в бета-клетках поджелудочной железы, энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нейронах и астроцитах ЦНС, где они, по современным данным, участвуют в регуляции метаболизма углеводов и жиров (Murovets et al. 2024a; 2024b).

Проблема регуляции чувствительности вкусовых клеток на периферии обсуждается довольно давно, и уже получены свидетельства в пользу такой возможности. Так, во вкусовых клетках выявлена экспрессия ключевых элемен-

тов так называемого метаболического сенсора глюкозы: инсулин-независимого транспортера глюкозы GLUT2, гексокиназы IV и АТФ-чувствительных калиевых каналов ($K_{\text{АТФ}}$), которые закрываются при повышении концентрации АТФ, что вызывает деполяризацию мембраны, после чего следует реакция клетки (Craig et al. 2008; Murovets et al. 2024b; Yee et al. 2011). Это предполагает возможность модуляции мембранного потенциала, а значит, и чувствительности вкусовой системы при изменении содержания глюкозы в кровотоке, приводящем к росту соотношения АТФ/АДФ в клетке (Yee et al. 2011). Помимо этого, вкусовые клетки несут рецепторы к инсулину, лептину и инкретиновым гормонам, таким как GLP-1 и др., а также сами экспрессируют целый ряд их (Calvo, Egan 2015). Наконец, сам уровень экспрессии вкусовых рецепторов может подвергаться колебаниям, что показано для ЦНС и поджелудочной железы (Murovets et al. 2024b). Таким образом, метаболизм нутриентов может оказывать влияние на вкусовое восприятие на периферическом уровне. Предполагается, что в норме происходит непрерывная адаптация чувствительности вкусовой сенсорной системы к уровню метаболитов в крови, происходящая в том числе и за счёт изменения чувствительности вкусовых клеток (Shahbandi et al. 2018). Это может иметь практическое приложение к ряду патологий, сопровождаемых повышением глюкозы в крови, и прежде всего к сахарному диабету второго типа (Д2Т). Гипергликемия за счёт влияния на вкусовую чувствительность к сладкому теоретически может оказывать негативное влияние на течение заболевания, провоцируя повышение потребления. Отдельные работы показывают, что пациенты с диабетом, например, предпочитают более сладкие напитки (Pfrimer et al. 2023). Установлено, что у пациентов с Д2Т повышаются пороги различения сладких веществ (Pugnali et al. 2020), выявлено нарастание нарушения восприятия сладкого по мере развития гипергликемии (Wasalathanthri et al. 2014). Вместе с тем, несмотря на общий консенсус, что сахарный диабет, несомненно, влияет на вкусовое восприятие сладкого, доказательная база пока находится в процессе накопления. Необходимо отметить, что оценка влияния гипергликемии на предпочтение у человека затрудняется гетерогенностью популяции, где по психофизическим параметрам выделяются три типа реакции предпочтения на сладкое: рост с увеличением концентрации, снижение и колоколообразная зависимость; последний тип преобладает (Armitage et al. 2024). При этом

у человека также выявлены полиморфизмы *TAS1R2* и *3*, влияющие на чувствительность и потребление сладкого, некоторые из них популяционно-специфичны, что ещё более усложняет картину (Dias et al. 2015; Eriksson et al. 2019).

Для исследования вкусовой чувствительности широко используют инбредные линии мышей. Как и люди, они заметно различаются по порогам чувствительности, уровню потребления и предпочтения сладкого. Особенно подробно исследованы различия в предпочтении сладкого у мышей инбредных линий — носителей либо доминантной аллели гена *Tas1r3* (линия C57BL/6), либо рецессивной (линии 129, DBA) (Bachmanov et al. 2001; 2011; Nelson et al. 2001). Вопрос влияния гипергликемии на вкусовую чувствительность затрагивался в отдельных работах на моделях ожирения и диабета — специальных линиях мышей, прежде всего лептин-дефицитных *ob/ob* и *db/db*, исследования на которых показали негативное влияние лептина на вкусовую чувствительность к сладкому, на уровне вкусовых клеток приводящее к их $K_{\text{АТФ}}$ -зависимой гиперполяризации и проявляющееся в снижении потребления низких концентраций сахара и сахарозы (Shigemura et al. 2004). Помимо этого, у *ob/ob* мышей было выявлено снижение экспрессии вкусовых рецепторов и элементов их сигнального каскада (Herrera Moro Chao et al. 2016). И все же анализ доступной литературы показывает, что вопрос влияния гипергликемии на вкусовое восприятие сладкого у мышей ещё очень мало изучен, а для некоторых моделей ожирения/диабета нет даже базовых сведений о вкусовой чувствительности.

Линия мышей Касукабе (КК) как модель сахарного диабета была выведена Киоджи Кондо в Японии, начиная с 1944 года на основе приобретённых в Касукабе декоративных мышей *Nishiki nezumi* (дословно «парчовая мышь», разновидность «fancy mouse»), геном которых должен быть близок к геному линии C57BL/6 (Doran et al. 2016; Staats 1972). Для базовой линии КК.Cg-a/a характерно спонтанное развитие гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии даже при содержании на нормальной сбалансированной диете, что связывают с полиморфизмом нескольких генов, в частности установлены различия активности печёночных и почечных эстераз между КК и C57BL/6 (Staats 1972). Эти признаки были усилены Нишимура (Nishimura 1969) переносом на линию КК мутантной доминантной аллели *Agouti lethal yellow* (A^y), которая у гетерозигот КК.Cg-Ay/a (КК-Ay) приводит к эктопической неконтролируемой экспрессии белка

Agouti-signaling protein (ASIP, Agouti, Агути) в разных тканях (Moussa, Claycombe 1999). ASIP обладает значительной гомологией с agouti-related protein (AgRP), который непосредственно участвует в мозговых механизмах регуляции питания и метаболизма, являясь орексигенным, т. е. стимулирующим аппетит, нейропептидом, антагонистичным анорексигенному меланокортину. Повышенный уровень белка Агути в ЦНС нарушает лептин-меланокортиновую сигнализацию в гипоталамусе, что приводит к гиперфагии и как итог — усилению ожирения и сопутствующим нарушениям: гипергликемии, липидемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, развитию резистентности к лептину и инсулину (Bultman et al. 1992; Carroll et al. 2004; Gutierrez et al. 2020; Weide et al. 2003). Считается, что данная модель (родительская линия КК и подлиния КК-Ау) подходит для тестирования лекарственных препаратов с антидиабетической активностью, имеющих гипогликемическое действие, снижающих резистентность к инсулину или повышающих чувствительность к нему (Hofmann et al. 1991). При этом, по нашим сведениям, линия КК весьма слабо охарактеризована в отношении вкусового восприятия сладкого. Известно только исследование Рид с соавторами (Reed et al. 2004), в котором мыши линии КК/Н1J демонстрируют 83%-ное предпочтение 1,6 мМ сахарината натрия, близкое к таковому у линии C57BL/6 (91%), при этом выявленные у КК/Н1J полиморфизмы *Tas1r3* полностью совпадают с таковыми для группы линий с высокой чувствительностью к сладкому, включая C57BL/6, что позволяет предположить схожий характер поведенческих реакций линий КК и C57BL/6. О каких-либо исследованиях вкусовой чувствительности у КК-Ау у нас нет сведений.

Задачей данной работы было исследование влияния гликемии на вкусовую чувствительность к сладкому, используя две разновидности линии мышей Касукабе (КК) — генетические модели ожирения и Д2Т, различающиеся уровнем гликемии, связанным с гиперэкспрессией белка ASIP (Агути) под влиянием мутантной аллели одного гена — Агути леталь желтый (Ау).

Методика

В работе были использованы 3–6-месячные самцы мышей двух разновидностей инбредной линии Касукабе: КК.Cg-a/a (КК, n = 14) и КК.Cg-Ау/a (Ау, n = 12). Эти подлинии поддерживаются в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН путём скрещивания самок КК.Cg-a/a

с чёрной окраской шерсти, гомозиготных по рецессивной аллели гена Агути, с самцами КК.Cg-Ау/a, гетерозиготными по гену Агути леталь желтый и имеющими характерную рыжеватую окраску шерсти. Исходные родительские группы мышей были приобретены в The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA).

Животных содержали в группах по четыре–пять особей при постоянной температуре ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) и искусственном фотопериодизме (12/12 часов, включение света в 08:00, выключение в 20:00) на стандартном лабораторном корме (Лбк 120 С-19, АО «БиоПро», пос. Двуречье Новосибирской обл.), содержащем 58% углеводов, 6% жира, 19% белка с энергетической ценностью 2,5 ккал/г. За две недели до начала тестов животных рассаживали по одному.

Оценку вкусового предпочтения проводили, используя два стандартных подхода: тест с кратким доступом к вкусовому агенту (ТКД) и тест с длительным предъявлением с выбором. ТКД проводили в соответствии с известным протоколом (Boughter et al. 2002; Glendinning et al. 2002), с небольшими модификациями. Использовали автоматизированное устройство — густометр / ликометр Davis MS-160 (DiLog Instruments, Tallahassee, FL, USA), позволяющее предъявлять животному поилки с растворами и регистрировать число лакательных движений языка. В ТКД животным предъявляли водные растворы сахарозы (1–32% и 8–32%; ЗАО «ВЕКТОН», Санкт-Петербург), сахарината натрия (0,2–60 мМ; Tianjin Changjie Chemical Co., Ltd, Китай), сукралозы (0,3–10 мМ; Sigma Aldrich Corp., USA) и гидрохлорида хинина (0,01–1 мМ; Sigma Aldrich Corp., USA). Потребление каждого вещества оценивали в отдельной сессии из 24 предъявлений продолжительностью 5 с с интервалом 20 с при максимальном времени ожидания подхода к поилке 120 с. Весь диапазон концентраций (блок попыток) предъявляли три или четыре раза за сессию в зависимости от числа концентраций. В каждом блоке тестируемое вещество предъявляли в порядке возрастания концентрации, при этом высокие концентрации чередовали с дистиллированной водой.

Тестированию вкусовых веществ предшествовало два дня обучения в густометре. Для мотивации питья перед тестом проводили водную депривацию — животных лишали доступа к воде на 22,5 ч. В первую тренировочную сессию поилка была непрерывно доступна 30 мин. Во вторую тренировочную сессию животным воду предъявляли по стандартной схеме с пятисекундным доступом. В обеих сессиях, наряду с числом лаканий, измеряли вес выпитой воды.

Перед тестированием сладких веществ применяли ограниченную водную депривацию, когда на 22–23 ч до опыта животные получали малый объем воды в поилке, а корм был доступен *ad lib*. По данным Глендиннинга с соавторами (Glendinning et al. 2002), режим частичной водной депривации создаёт умеренную жажду, при которой сахароза предпочитается воде на 85% больше, чем после полной водной депривации. При тестировании предпочитаемых веществ это позволяет избежать «эффекта потолка» (ceiling effect), когда рост кривой предпочтения не выражен в связи со слишком большим потреблением всех концентраций из-за жажды (Glendinning et al. 2002). В нашем случае количество оставляемой воды рассчитывали индивидуально на основе предварительной оценки уровня потребления животных по формуле: $n \times (1,5/2,5)$, где n — среднесуточный уровень потребления, а пропорция основана на наших предыдущих исследованиях, показавших устойчивую активность в тесте после предъявления 1,5 мл у мышей линии со среднесуточным потреблением 2,5 мл (например, C57BL6/J). Отметим, что в опытах Глендиннинга с соавторами (Glendinning et al. 2002) перед тестами с сахарозой, наряду с питьевой, также использовалась пищевая депривация, когда животным оставляли 1 г корма (четверть суточного потребления), однако авторы не оценивали влияние деприваций на базальный уровень глюкозы.

Перед тестированием отвергаемых горьких растворов хинина использовали полную водную депривацию. Это позволяет избежать «эффекта пола» (floor effect), слишком низкого количества лаканий, вызванного резким падением интереса к тестированию при контакте с веществом, неприятным на вкус (Spector 2003). После тренировочных и тестовых сессий мыши получали в своих домашних клетках неограниченный доступ к воде на 60 мин.

По окончании основного тестирования отдельно исследовали влияние гликемии на пороги вкусовой чувствительности у мышей Агути, для чего сравнили потребление сахарозы после частичной водной депривации у двух групп КК-Ау ($n = 4$), ранее участвовавших в тестах, при этом за 23 ч до тестирования у одной группы корм изымали, а у другой группы оставляли.

Перед началом экспериментов, а также непосредственно перед тестированием с сахарином и сахарозой измеряли массу тела и определяли базальную концентрацию глюкозы в крови в пробах из хвостовой вены, используя глюкометр Contour Plus™ One (Ascensia Diabetes Care Holdings AG, Basel, Switzerland).

В тесте произвольного выбора из двух растворов («двухбутылочный тест», 2-БТ) животным, находившимся в домашних клетках, последовательно в порядке возрастания концентрации на 48 часов предъявляли две поилки, с раствором сахарозы (1–16%) или сахарината натрия (0,2–60 мМ) и с дистиллированной водой в качестве вещества сравнения (Spector 2003). Каждые 24 ч определяли вес выпитой жидкости и после обновления растворов поилки возвращали в клетки, поменяв местами. При анализе данных 2-БТ рассчитывали среднее потребление воды и растворов за 24 ч, а также предпочтение вещества — отношение его потребления к общему потреблению жидкости в процентах. Уровень предпочтения 50% предполагает нейтральное отношение животного к тестируемому веществу, а более высокие значения свидетельствуют о предпочтении.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Для построения графиков использовали Microsoft® Excel. Все данные представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего. Сравнения данных 2-БТ и ТКД проводили с помощью одно- и двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в котором факторами были генотип или генотип и концентрация тестового вещества соответственно. Апостериорные сравнения проводили с использованием критерия Тьюки. Данные морфометрии и биохимические параметры сравнивали с помощью *t*-теста Стьюдента. Данные статистики приведены с учётом поправки Бонферрони на множественность сравнений. Был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Мыши КК-Ау значительно отличались от КК повышенным весом тела, увеличенным уровнем базальной глюкозы крови, повышенным суточным объёмом потребления воды (табл. 1).

В первую тренировочную сессию мыши КК и КК-Ау демонстрировали одинаковый характер потребления воды (табл. 1). Во вторую тренировочную сессию, которая структурно схожа с тестированием сладкого, но проходит при полной водной депривации, мыши линий КК и КК-Ау выпивали одинаковое количество воды, однако общее и среднее число лаканий за попытку и объём лакания у КК-Ау был выше. Выявленные различия обосновывают необходимость нормирования данных по числу лаканий тестового вещества на потребление воды, что было нами сделано (рис. 1).

Табл. 1. Базовые характеристики линий мышей и оценки вкусовой функции при обучении в тесте краткого доступа

Линия мышей	КК.Cg-a/J (КК) n = 14	КК.Cg-A ^y /J (КК-Ay) n = 12	Результат статистического сравнения
Вес тела, г	33,95 ± 0,52	39,26 ± 0,52	p < 0,001
Потребление воды, мл/день	5,73 ± 0,41	12,91 ± 1,26	p < 0,001
Базальная глюкоза крови, ммоль/л	12,2 ± 0,8	21,2 ± 1,1	p < 0,001
Глюкоза крови при частичной водной депривации, ммоль/л	9,2 ± 0,3	16,2 ± 5,5	p < 0,05
Обучение в ликометре			
Тренировочная сессия 1			
Потребление воды, г	0,62 ± 0,07	0,69 ± 0,05	н/з
Число лакательных движений	716 ± 125	905 ± 93	н/з
Масса воды, потребляемой за одно лакание, мг	0,98 ± 0,09	0,84 ± 0,08	н/з
Тренировочная сессия 2			
Потребление воды, г	0,75 ± 0,05	0,75 ± 0,06	н/з
Число лакательных движений	640 ± 47	850 ± 57	p < 0,001
Масса воды, потребляемой за одно лакание, мг	1,21 ± 0,08	0,91 ± 0,07	p < 0,01
Среднее число лаканий за попытку	29,9 ± 1,3	37,2 ± 1,5	p < 0,001
Число попыток с потреблением воды (из 24)	21,2 ± 1,0	22,6 ± 1,0	н/з

Примечание: н/з — нет значимости.

Table 1. Baseline physiological, morphological and initial test function parameters in KK and KK-Ay mice in the brief-access licking test

Mice substrain	КК.Cg-a/J (КК) n = 14	КК.Cg-A ^y /J (КК-Ay) n = 12	Statistical signifi- cance
Body weight, g	33.95 ± 0.52	39.26 ± 0.52	p < 0.001
Daily water intake, ml	5.73 ± 0.41	12.91 ± 1.26	p < 0.001
Baseline glucose, mM	12.2 ± 0.8	21.2 ± 1.1	p < 0.001
Baseline glucose after water restriction, mM	9.2 ± 0.3	16.2 ± 5.5	p < 0.05
Gustometer training			
Training session 1			
Total water intake, g	0.62 ± 0.07	0.69 ± 0.05	ns
Total licks	716 ± 125	905 ± 93	ns
Water intake per lick, mg	0.98 ± 0.09	0.84 ± 0.08	ns
Training session 2			
Total water intake, g	0.75 ± 0.05	0.75 ± 0.06	ns
Total licks	640 ± 47	850 ± 57	p < 0.001
Water intake per lick, mg	1.21 ± 0.08	0.91 ± 0.07	p < 0.01
Mean licks per trial	29.9 ± 1.3	37.2 ± 1.5	p < 0.001
Trials with water intake (out of 24)	21.2 ± 1.0	22.6 ± 1.0	ns

Note: ns — not significant.

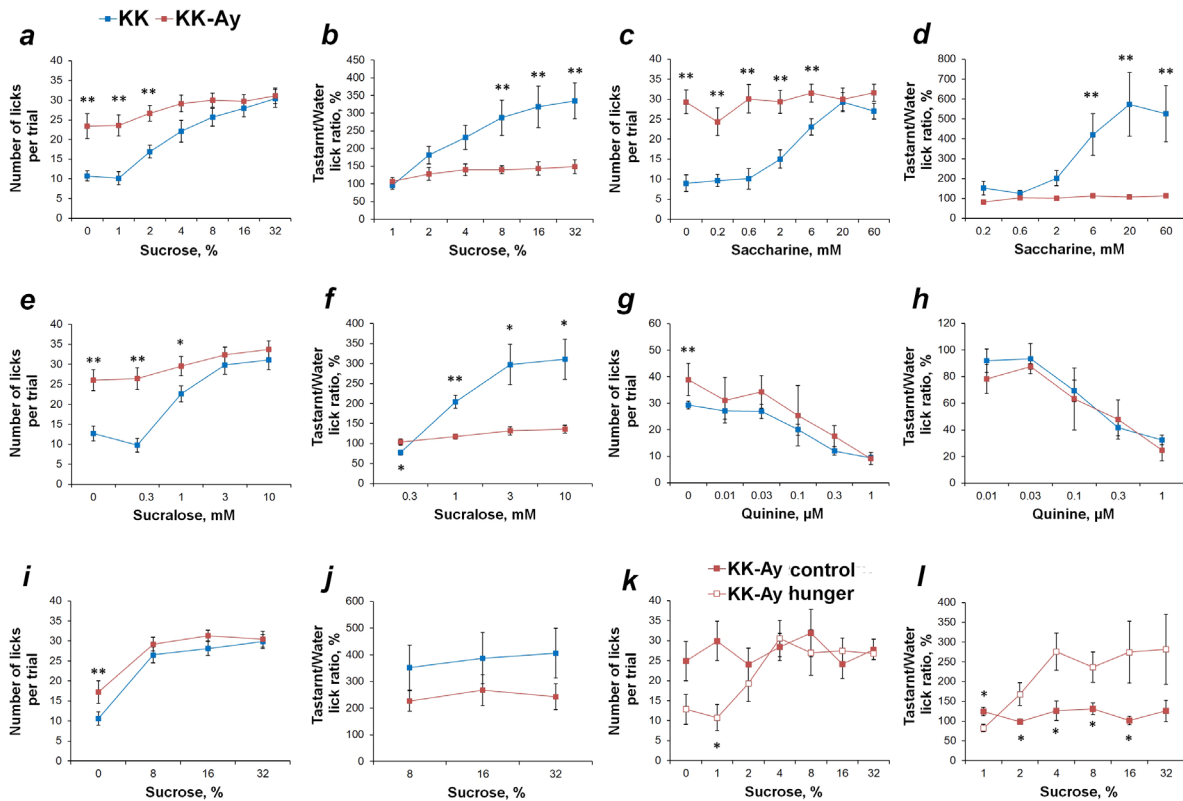


Рис. 1. Потребление (число лаканий) и предпочтение (% относительно потребления воды) растворов сахарозы, некалорийных подсластителей и хинина в тесте краткого доступа у мышей КК и КК-Ау. На графиках по оси абсцисс — концентрация тестируемого вещества (сахарозы — %, сахарозаменителей — мМ, хинина — мкМ), по оси ординат — число лакательных движений, сделанных животным во время краткого (5 с) предъявления вещества. Статистические сравнения проведены с помощью многофакторного дисперсионного анализа и теста Тьюки: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01\sim 0,001$

Fig. 1. Consumption (lick responses) and preference ratios (% relative to water consumption) of KK and KK-Ay mice for sucrose, non-caloric sweeteners, and quinine solutions in a brief-access test.

X-axis: the concentration of the tested substance (sucrose — %, sweeteners — mM, quinine — μM).

Y-axis: number of lick responses during 5-second trials. Statistical comparisons were performed using two-way ANOVA and Tukey's test: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01\sim 0.001$

Анализ данных ТКД показал, что мутация Ау оказывала определяющее влияние на характер предпочтения всех сладких веществ (рис. 1a–f), но не влияла на избегание горького вещества — хинина (рис. 1g, h).

У КК-Ау никаких различий между потреблением воды и различных концентраций сахарозы или сахарина не было выявлено, потребление их низких концентраций было примерно равно потреблению высоких и воды и было значимо выше, чем у КК. Только для сукралозы наблюдалось некоторое увеличение потребления в диапазоне от 0,3 до 3 мМ ($p < 0,05$; рис. 1e). Мыши линии КК, напротив, демонстрировали типичный S-образный рост потребления и предпочтения (относительно воды) всех сладких веществ при повышении их концентрации (рис. 1 a–f). Поскольку предъявлялся полный диапазон концентраций сахарозы и сахарина

(от самых низких до максимальной), закономерен вопрос, нарушена ли у Агути чувствительность к высоким концентрациям сладкого. Отдельное тестирование «высокого диапазона» сахарозы (8–32%) показало, что Агути так же, как и КК, хорошо отличают высокие концентрации сахарозы от воды и предпочитают их воде, при этом Агути потребляли больше воды (рис. 1i, j). Опыты с сукралозой (см. выше) также свидетельствуют, что предпочтение высоких концентраций сладкого сохранено.

В то же время потребление горького вещества, хинина, у обеих групп имело схожую динамику — снижалось при росте концентрации, при этом порог отвергания находился в диапазоне 0,1–0,3 мкМ для обеих групп (рис. 1g, h).

При интерпретации полученных в ТКД данных необходимо учитывать условия его проведения, а именно практически обязательное

использование водной депривации. Оценка базального уровня глюкозы крови показала, что даже весьма умеренная «частичная» водная депривация, использованная нами, приводила к снижению базального уровня глюкозы у обеих групп, однако у КК-Ау концентрация глюкозы была по-прежнему выше, чем у КК (табл. 1). Таким образом, поскольку у Агути тестирование в ТКД проходило при более высоком уровне глюкозы крови, наблюдаемые у них особенности потребления действительно могли быть обусловлены влиянием гликемии на чувствительность вкусовой системы к сладким веществам.

Чтобы полнее оценить влияние гипергликемии на вкусовую сенсорную систему, в отдельном эксперименте мы оценили эффект пищевой депривации у КК-Ау на физиологические параметры и потребление сахарозы в ТКД. Оказалось, что при полной пищевой депривации в условиях частичной водной депривации наблюдается более выраженное падение уровня глюкозы, чем в условиях доступности корма (на 85,7% против

61,7% у контроля, $p < 0,001$; до $4,60 \pm 0,48$ ммоль/л против $12,05 \pm 1,66$ у контроля, $p < 0,005$); при этом реакции на сахарозу приблизились к таковым у линии КК (рис. 1 к, л ср. с рис. 1а, б). Так, после пищевой депривации у мышей Агути произошло резкое снижение потребления 1% сахарозы и несколько упало потребление воды (тенденция при $p < 0,15$). Соответственно концентрации 4% и выше потреблялись интенсивнее, чем вода и 1% ($p < 0,05\sim 0,01$). Таким образом, более значительное снижение глюкозы крови, вызванное пищевой депривацией, резко снижало потребление низких концентраций сахарозы у КК-Ау.

В 2БТ при длительной доступности сладкого в неограниченном количестве, наличии выбора (с водой) и свободном (не мотивированном жаждой) потреблении у мышей Агути наблюдалось увеличение потребления и предпочтения низких концентраций сахарозы и сахарина и снижение предпочтения их высоких концентраций (рис. 2).

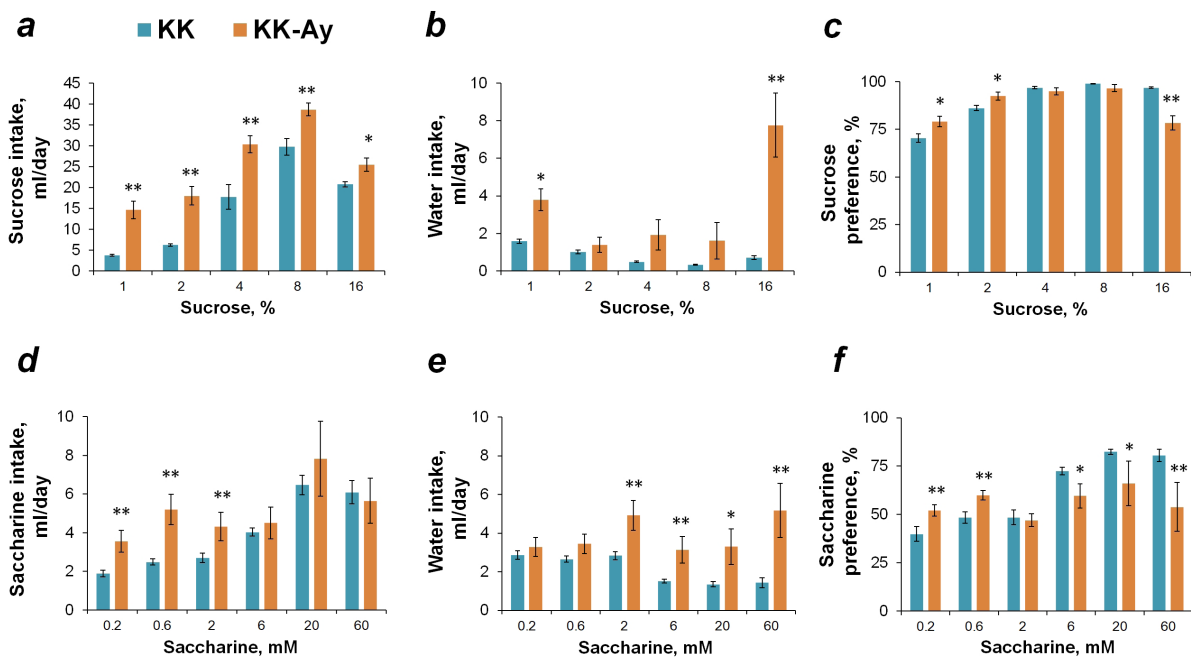


Рис. 2. Потребление растворов сахарозы (а–с) и сахарина (d–f) в сравнении с потреблением воды в тестах с длительным выбором (48-часовой двухбутылочный тест) у мышей КК и КК-Ау. На графиках по оси абсцисс — концентрация тестируемого вещества (сахарозы — %, сахарина — mM), по оси ординат — среднее за 48 ч потребление вкусового вещества (а, d), воды (b, e) и рассчитанное предпочтение тестового вещества (с, f). Статистический анализ произведен с помощью однофакторного дисперсионного анализа: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01\sim 0,001$

Fig. 2. Consumption of sucrose (a–c) and saccharin (d–f) solutions compared to water consumption in long-term choice tests (48-hour 2-bottle test) in KK and KK-Ay mice. The graphs show the concentration of the test substance (sucrose — %, saccharin — mM) on the x-axis and the average consumption of the flavoring substance (a, d), water (b, e), and the calculated preference for the test substance (c, f) over 48 hours on the y-axis. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01\sim 0.001$

Так, мыши КК-Ау в сравнении с КК активнее потребляли 1–16% сахарозу и 0,2–2 мМ сахарин (рис. 2а, d). При тестировании с 1%-ной и особенно 16%-ной сахарозой (рис. 2b), а также 2–60 мМ сахарином (рис. 2e) они выпивали больше воды. Расчёт уровней предпочтения показал, что КК-Ау больше предпочитали низкие концентрации сахарозы (1 и 2%) и сахарина (0,2 и 0,6 мМ) и меньше предпочитали высокие концентрации — 16%-ную сахарозу и 6–60 мМ сахарин (рис. 2с, f). Анализ данных 2БТ показывает, что между потреблением сахарозы и сахарина имелись выраженные отличия. Так, если сахароза у обеих групп предпочиталась воде во всем диапазоне концентраций и потреблялась чрезвычайно интенсивно обеими группами (для 8% более 30 мл в сутки), максимум потребления сахарина (20 мМ) не превышал 10 мл (рис. 2а, d). Предпочтение 0,2 мМ сахарина у КК было меньше 50%, т. е. фактически наблюдалось его отвергание, а у КК-Ау уровни предпочтения для всех концентраций лишь немного превышали эту пороговую величину (рис. 2с, f). Таким образом, у обеих групп при длительном тестировании, когда, помимо вкусовых, проявляются постабсорбционные эффекты веществ, низкие и средние концентрации некалорийных подсластителей, в отличие от сахарозы, не предпочитались воде.

Обсуждение

В обоих тестах мыши КК демонстрировали характер реакции на сладкое, близкий к таковым для линии C57BL (Nelson et al. 2001; Zhao et al. 2003). Таким образом, несколько более высокий уровень глюкозы крови, характерный для данной линии, не изменил характер реакции на сладкое.

Были получены новые данные, свидетельствующие, что гипергликемия существенно изменяет характер реакций на сладкое. У мышей Агути при тестировании при сохранении высокого уровня глюкозы крови в ТКД (без пищевой депривации) или при максимальном уровне в 2БТ наблюдалось повышенное потребление низких концентраций сладкого (рис. 1, 2). Соответственно при тестировании в ТКД после пищевой депривации, что привело к резкому падению концентрации глюкозы в крови, наблюдалось снижение предпочтения и потребления низких концентраций и рост предпочтения высоких (рис. 1а, b — k, l). Вместе с тем в 2БТ также было выявлено снижение потребления и предпочтения высоких концентраций сладкого. Это может быть связано с тем, что гипергликемия повышала чувствительность

к низким концентрациям сладкого и снижала к высоким непосредственно на уровне вкусовой клетки. Повышенный уровень глюкозы может влиять на активность вкусовых клеток за счёт наличия у них компонентов метаболического детектора глюкозы (Yee et al. 2011), приводя к её деполяризации, что потенциально может снижать пороги срабатывания при взаимодействии агониста с рецепторами T1R и в то же время при длительном действии способно вызвать деполяризационный блок и нарушение реакции вкусовой клетки (Yee et al. 2011). Гипергликемия может оказывать своё влияние и опосредованно, за счёт влияния на уровень гормонов: лептина, инсулина и инкретинового ряда. Поскольку при гипергликемии только калорийные сладкие вещества предпочитались воде, можно сделать вывод, что постабсорбционные эффекты веществ (включающие эффекты инкретиновых гормонов на вкусовые клетки) способствуют росту чувствительности к их низким концентрациям, что проявляется в предпочтении их воде в 2БТ (в густометре они не предпочитались воде).

Показано, что лептин подавляет активность T1R3-экспрессирующих вкусовых клеток (Yoshida et al. 2015), вызывая их гиперполяризацию (Kawai et al. 2000). Можно предположить, что при повышенной глюкозе её деполяризующий эффект на чувствительные клетки за счёт метаболических механизмов может отчасти скомпенсировать вызванную лептином гиперполяризацию. Так как мыши Агути имеют повышенный уровень лептина (Bultman et al. 1992; Carroll et al. 2004; Gutierrez et al. 2020; Weide et al. 2003), это может объяснять сохранение у них чувствительности к низким концентрациям сладкого в 2БТ. Возможно также влияние гликемии на экспрессию вкусовых рецепторов T1R во вкусовых клетках, однако подобные данные получены пока только для ЦНС и поджелудочной железы (Murovets et al. 2024b).

Другой рассматриваемый механизм — влияние на активность нейронов метаболических центров ЦНС (Murovets et al. 2024a). В недавней работе показано, что голодание и оптическая активация чувствительных к глюкозе AGRP-продуцирующих нейронов аркуатного ядра гипоталамуса, моделирующая голодное состояние, сдвигает влево кривую предпочтения сахарозы в ликометре, т. е. увеличивает потребление более низких концентраций (Fu et al. 2019). В норме активность AGRP-нейронов блокируется при росте концентрации глюкозы, инсулина и лептина, что способствует ретормаживанию POMC-нейронов и усилению

стимулирующего действия меланокортина на соответствующие MCR-рецепторы (Gutierrez et al. 2020). В нашем случае у мышей Агути экспрессия ASIP белка мало зависит от метаболического статуса, таким образом, при тестировании в 2БТ и ТКД без голодания должен был бы воспроизводиться эффект активации AGRP-нейронов (блокирующее влияние на MCR), сопровождаемый ростом потребления низких концентраций, что действительно имело место. Однако голодание (несомненно вызывающее активацию AGRP-нейронов), напротив, снижало потребление низких и повышало предпочтение высоких концентраций.

Таким образом, оба этих механизма, центральный (за счёт влияния гипоталамических центров) и периферический — подстраивание чувствительности вкусовых рецепторов под уровень глюкозы в крови, могут рассматриваться в качестве причины наблюдаемых явлений. Оценка конкретного вклада данных предполагаемых механизмов регуляции требует дальнейших исследований.

Выводы

Линия мышей Касукабе демонстрирует характеристики вкусовой чувствительности к сладкому, близкой к линии мышей C57BL6, несмотря на более высокий уровень базальной глюкозы. Повышенная экспрессия белка Агути (ASIP), нарушающая функционирование меланокортиновой системы регуляции питания и обмена веществ, что вызывает гипергликемию у мышей, существенно изменяет характер реакций на сладкое, повышая предпочтение низких концентраций и снижая потребление высоких. Выявленные в ходе исследования особенности мышей Агути могут затруднить интерпретацию первичных данных по потреблению ими вкусовых веществ в тесте краткого доступа. В целом, при тестировании вкусовой чувствительности (возможно, не только сладкого) необходимо учитывать уровень глюкозы в крови как фактор, оказывающий влияние на вкусовую чувствительность.

Обнаруженные закономерности противоречат упрощённой картине взаимодействия гипергликемии с потреблением сладкого и требуют другого подхода к анализу поведения диабетиков с учётом выявленного факта противоположных реакций на сладкое низких и высоких концентраций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в полном соответствии с этическими принципами. Протокол экспериментов одобрен Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ИФ РАН (№ 03/15 от 15 марта 2022 г.).

Ethics Approval

The study was conducted in full compliance with ethical principles. The experimental protocol was approved by the Committee for the Care and Use of Laboratory Animals at the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 03/15 of March 15, 2022).

Вклад авторов

Авторы декларируют равный вклад в исследование.

Author Contributions

Authors declare equal contribution to the manuscript.

References

- Armitage, R. M., Iatridi, V., Sladekova, M., Yeomans, M. R. (2024) Comparing body composition between the sweet-liking phenotypes: Experimental data, systematic review and individual participant data meta-analysis. *International Journal of Obesity*, vol. 48, no. 6, pp. 764–777. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01494-7> (In English)
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Floriano, W. B. et al. (2011) Genetics of sweet taste preferences. *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 26, no. 4, pp. 286–294. <https://doi.org/10.1002/ffj.2074> (In English)
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Lin, C. et al. (2014) Genetics of taste receptors. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 16, pp. 2669–2683. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990566> (In English)

- Bachmanov, A. A., Li, X., Reed, D. R. et al. (2001) Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus. *Chemical Senses*, vol. 26, no. 7, pp. 925–933. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.925> (In English)
- Boughter, J. D. Jr., St. John, S. J., Noel, D. T. et al. (2002) A brief-access test for bitter taste in mice. *Chemical Senses*, vol. 27, no. 2, pp. 133–142. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.2.133> (In English)
- Bultman, S. J., Michaud, E. J., Woychik, R. P. (1992) Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell*, vol. 71, no. 7, pp. 1195–1204. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80067-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80067-4) (In English)
- Calvo, S. S.-C., Egan, J. M. (2015) The endocrinology of taste receptors. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 11, no. 4, pp. 213–227. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.7> (In English)
- Carroll, L., Voisey, J., Van Daal, A. (2004) Mouse models of obesity. *Clinics in Dermatology*, vol. 22, no. 4, pp. 345–349. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.01.004> (In English)
- Craig, T. J., Ashcroft, F. M., Proks, P. (2008) How ATP inhibits the open K(ATP) channel. *Journal of General Physiology*, vol. 132, no. 1, pp. 131–144. <https://doi.org/10.1085/jgp.200709874> (In English)
- Dias, A. G., Eny, K. M., Cockburn, M. et al. (2015) Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, vol. 8, no. 2, pp. 81–90. <https://doi.org/10.1159/000430886> (In English)
- Doran, A. G., Wong, K., Flint, J. et al. (2016) Deep genome sequencing and variation analysis of 13 inbred mouse strains defines candidate phenotypic alleles, private variation and homozygous truncating mutations. *Genome Biology*, vol. 17, no. 1, article 167. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1024-y> (In English)
- Eriksson, L., Esberg, A., Haworth, S. et al. (2019) Allelic variation in taste genes is associated with taste and diet preferences and dental caries. *Nutrients*, vol. 11, no. 7, article 1491. <https://doi.org/10.3390/nu11071491>
- Fu, O., Iwai, Y., Narukawa, M. et al. (2019) Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification. *Nature Communications*, vol. 10, article 4560. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12478-x> (In English)
- Glendinning, J. I., Gresack, J., Spector, A. C. (2002) A high-throughput screening procedure for identifying mice with aberrant taste and oromotor function *Chemical Senses*, vol. 27, no. 5, pp. 461–474. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.5.461> (In English)
- Gutierrez, R., Fonseca, E., Simon, S. A. (2020) The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 77, no. 18, pp. 3469–3502. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2> (In English)
- Herrera Moro Chao, D., Argmann, C., Van Eijk, M. et al. (2016) Impact of obesity on taste receptor expression in extra-oral tissues: Emphasis on hypothalamus and brainstem. *Scientific Reports*, vol. 6, article 29094. <https://doi.org/10.1038/srep29094> (In English)
- Hofmann, C., Lorenz, K., Colca, J. R. (1991) Glucose transport deficiency in diabetic animals is corrected by treatment with oral antihyperglycemic agent pioglitazone. *Endocrinology*, vol. 129, no. 4, pp. 1915–1925. <https://doi.org/10.1210/endo-129-4-1915> (In English)
- Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K. et al. (2000) Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 20, pp. 11044–11049. <https://doi.org/10.1073/pnas.190066697> (In English)
- Moussa, N. M., Claycombe, K. J. (1999) The yellow mouse obesity syndrome and mechanisms of agouti-induced obesity. *Obesity Research*, vol. 7, no. 5, pp. 506–514. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00440.x> (In English)
- Murovets, V. O., Lukina, E. A., Zolotarev, V. A. (2024a) Sweet taste: From reception to perception. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 54, no. 5, pp. 793–808. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01658-y> (In English)
- Murovets, V. O., Sozontov, E. A., Zolotarev, V. A. (2024b) Uchastie retseptorov semejstva T1R, ekspressiruyushchikhsya za predelami rotovoj polosti, v regulyatsii metabolizma [The involvement of T1R family receptors expressed outside the oral cavity in the regulation of metabolism]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Progress in Physiological Science*, vol. 55, no. 4, pp. 91–112. <https://doi.org/10.31857/S0301179824040052> (In Russian)
- Nelson, G., Hoon, M. A., Chandrashekar, J. et al. (2001) Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, vol. 106, no. 3, pp. 381–390. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00451-2) (In English)
- Nishimura, M. (1969) Breeding of mice strains for diabetes mellitus. *Experimental Animals*, vol. 18, no. 4, pp. 147–157. (In English)
- Pfrimer, K., dos Santos, G. R., Costa, T. M. B., Lucca, A. P. B. (2023) Perception of sweet taste in people with type 2 diabetics. *Clinical Nutrition ESPEN*, vol. 54, pp. 707–708. (In English)
- Pugnaloni, S., Alia, S., Mancini, M. et al. (2020) A study on the relationship between type 2 diabetes and taste function in patients with good glycemic control. *Nutrients*, vol. 12, no. 4, article 1112. <https://doi.org/10.3390/nu12041112> (In English)
- Reed, D. R., Li, S., Li, X. et al. (2004) Polymorphisms in the taste receptor gene (*Tas1r3*) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains. *The Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 4, pp. 938–946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1374-03.2004> (In English)
- Shahbandi, A. A., Choo, E., Dando, R. (2018) Receptor regulation in taste: Can diet influence how we perceive foods? *J — Multidisciplinary Scientific Journal*, vol. 1, no. 1, pp. 106–115. <https://doi.org/10.3390/j1010011> (In English)

- Shigemura, N., Ohta, R., Kusakabe, Y. et al. (2004) Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology*, vol. 145, no. 2, pp. 839–847. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0602> (In English)
- Spector, A. C. (2003) Psychophysical evaluation of taste function in non-human mammals. In: R. L. Doty (ed.). *Handbook of olfaction and gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Publ., pp. 861–879. <https://doi.org/10.1201/9780203911457> (In English)
- Staats, J. (1972) Standardized nomenclature for inbred strains of mice: Fifth listing. *Cancer Research*, vol. 32, no. 8, pp. 1609–1646. PMID: [5044129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5044129/) (In English)
- Von Molitor, E., Riedel, K., Krohn, M. et al. (2021) Sweet taste is complex: Signaling cascades and circuits involved in sweet sensation. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 667709. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709> (In English)
- Wasalathanthri, S., Hettiarachchi, P., Prathapan, S. (2014) Sweet taste sensitivity in pre-diabetics, diabetics and normoglycemic controls: A comparative cross sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, vol. 14, article 67. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-6> (In English)
- Weide, K., Christ, N., Moar, K. M. et al. (2003) Hyperphagia, not hypometabolism, causes early onset obesity in melanocortin-4 receptor knockout mice. *Physiological Genomics*, vol. 13, no. 1, pp. 47–56. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00129.2002> (In English)
- Yee, K. K., Sukumaran, S. K., Kotha, R. et al. (2011) Glucose transporters and ATP-gated K⁺ (K_{ATP}) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 13, pp. 5431–5436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100495108> (In English)
- Yoshida, R., Noguchi, K., Shigemura, N. et al. (2015) Leptin suppresses mouse taste cell responses to sweet compounds. *Diabetes*, vol. 64, no. 11, pp. 3751–3762. <https://doi.org/10.2337/db14-1462> (In English)
- Zhao, G. Q., Zhang, Y., Hoon, M. A. et al. (2003) The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*, vol. 115, no. 3, pp. 255–266. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4) (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК [616.1+616.8-053.5]:618.3-06

EDN MBLAVO

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-307-320>

Особенности функциональных и адаптивных резервов нервной и сердечно-сосудистой систем у детей 7–11 лет из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию

Д. В. Сосин ¹, А. А. Удовенко¹, В. Н. Шестакова¹, В. А. Глущенко¹¹ Смоленский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Сведения об авторах

Денис Владимирович Сосин, SPIN-код: 7712-4360, ORCID: 0000-0003-2172-2363, e-mail: pediatrsgma@mail.ruАлександр Андреевич Удовенко, SPIN-код: 1482-9566, ORCID: 0000-0003-2180-5839, e-mail: avp.wolf@yandex.ruВера Николаевна Шестакова, SPIN-код: 5008-1338, ORCID: 0000-0002-0179-600X, e-mail: docmedvn@yandex.ruВероника Андреевна Глущенко, SPIN-код: 1038-0869, ORCID: 0000-0003-3625-9850, e-mail: vebogormistrova@gmail.com

Для цитирования: Сосин, Д. В., Удовенко, А. А., Шестакова, В. Н., Глущенко, В. А. (2025) Особенности функциональных и адаптивных резервов нервной и сердечно-сосудистой систем у детей 7–11 лет из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 307–320. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-307-320> EDN MBLAVO

Получена 15 октября 2025; прошла рецензирование 12 декабря 2025; принята 19 декабря 2025.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Д. В. Сосин, А. А. Удовенко, В. Н. Шестакова, В. А. Глущенко (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Благополучие состояния здоровья детей, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы в Российской Федерации, ставит ряд вопросов, которые носят междисциплинарный характер, что обусловлено сочетанием действия социальных и медико-биологических факторов на организм, как правило, возникающих с момента зачатия. Целью данной работы явилось выявление особенностей функциональных и адаптивных резервов нервной и сердечно-сосудистой систем у детей 7–11 лет из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. В основе исследования лежит оценка электрофизиологических показателей с помощью прибора «Кардиовизор». Фундаментом технологии является расчет и трехмерная визуализация электромагнитного излучения миокарда по параметрам амплитудной дисперсии стандартного ЭКГ-сигнала от конечностей. Скрининг-система «Кардиовизор» отражает согласованное влияние нервной системы на сердечно-сосудистую систему, нейрофизиологические параметры модуля системы контроля уровня стресса у детей младшего школьного возраста из учреждений социальной сферы для несовершеннолетних, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде. В результате показано, что воспитанники 7–11 лет учреждений социальной сферы для несовершеннолетних, перенесшие хроническую гипоксию плода, отличаются сниженным порогом функциональных и адаптивных резервов сердечно-сосудистой и центральной нервной систем ввиду более резких изменений со стороны метаболических процессов в миокарде с одновременно более низкими нейрофизиологическими показателями, что делает их группой риска по развитию дезадаптационного синдрома на этапе начального общего образования.

Ключевые слова: хроническая внутриутробная гипоксия, дисперсионное картирование электрокардиограммы, система контроля уровня стресса, дети младшего школьного возраста, адаптация, функциональные резервы, дети-сироты

Functional and adaptive reserves in the nervous and cardiovascular systems of children aged 7–11 years from social care institutions with a history of chronic intrauterine hypoxia

D. V. Sosin ¹, A. A. Udovenko¹, V. N. Shestakova¹, V. A. Glushchenko¹

¹ Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 28 Krupskaya Str., Smolensk 214019, Russia

Authors

Denis V. Sosin, SPIN: [7712-4360](#), ORCID: [0000-0003-2172-2363](#), e-mail: pediatrsgma@mail.ru

Alexander A. Udovenko, SPIN: [1482-9566](#), ORCID: [0000-0003-2180-5839](#), e-mail: avp.wolf@yandex.ru

Vera N. Shestakova, SPIN: [5008-1338](#), ORCID: [0000-0002-0179-600X](#), e-mail: docmedvn@yandex.ru

Veronika A. Glushchenko, SPIN: [1038-0869](#), ORCID: [0000-0003-3625-9850](#), e-mail: vebogormistrova@gmail.com

For citation: Sosin, D. V., Udovenko, A. A., Shestakova, V. N., Glushchenko, V. A. (2025) Features of functional and adaptive reserves of the nervous and cardiovascular systems in children aged 7–11 years from social institutions who suffered from chronic intrauterine hypoxia. *Integrative Physiology*, vol.6, no.3, pp. 307–320. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-307-320> EDN [MBLAVO](#)

Received 15 October 2025; reviewed 12 December 2025; accepted 19 December 2025.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © D. V. Sosin, A. A. Udovenko, V. N. Shestakova, V. A. Glushchenko (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](#).

Abstract. The health status of children raised in social care institutions in the Russian Federation presents complex, interdisciplinary challenges. These stem from the combined impact of social and biomedical risk factors, often originating from conception. The purpose of this study was to identify the characteristics of functional and adaptive reserves in the nervous and cardiovascular systems of children aged 7–11 years from social care institutions, specifically those with a history of chronic intrauterine hypoxia. Functional assessment was based on electrophysiological parameters acquired using the Cardiovisor device. This technology employs dispersion mapping of a standard limb-lead ECG signal, calculating and providing three-dimensional visualization of myocardial electromagnetic activity. The Cardiovisor screening system was used to evaluate the coordinated influence of the nervous system on cardiovascular function and to derive neurophysiological stress-monitoring parameters. The study cohort consisted of primary school-aged children from social care institutions with a documented antenatal history of chronic hypoxia. Results indicate that children aged 7–11 years with a history of chronic fetal hypoxia exhibit diminished functional and adaptive reserves of the cardiovascular and central nervous systems. This is characterized by more pronounced alterations in myocardial metabolic processes concurrent with lower neurophysiological scores. Consequently, this population constitutes a high-risk group for developing maladaptation syndrome during the primary general education stage.

Keywords: chronic intrauterine hypoxia, electrocardiogram dispersion mapping, stress level monitoring system, primary school children, adaptation, functional reserves, orphans

Введение

Здоровье воспитанников учреждений социальной сферы в Российской Федерации ставит ряд вопросов, которые имеют междисциплинарный характер. Обусловлено это сочетанием действия социальных и медико-биологических факторов на организм, как правило, возникающих с момента зачатия (Казин и др. 2015; Шестакова и др. 2020а). Это находит отражение в распространенности патологии перинатального периода до 89% среди всех поступающих в учреждения социальной сферы. Согласно

литературным данным, лидирующую позицию занимает хроническая внутриутробная гипоксия, которая имеет сложный многоуровневый механизм компенсаторно-приспособительных реакций, что отражается на раннем этапе развития ребенка. В условиях хронической внутриутробной гипоксии наблюдается отсутствие резко развивающихся компенсаторных реакций, вследствие чего возникает длительный период напряженности физиологических систем, сопровождающийся ухудшением гемодинамики. В первую очередь страдает центральная нервная система, отмечается замедление темпов роста

капилляров в головном мозге с последующими расстройствами в системе мозгового кровообращения. Однако более высокая устойчивость организма плода к факторам гипоксии позволяет долгое время избегать существенных изменений паренхимы мозга и нейроглии дегенеративного характера. В то же время усиление нагрузки на сердечно-сосудистую систему и характерные изменения в сторону централизации кровообращения приводят к снижению энергетического обмена кардиомиоцитов с последующим уменьшением сердечного выброса, что в дальнейшем реализуется в постгипоксическую кардиопатию (Ибрагимова 2020). Таким образом, внутриутробная гипоксия всегда затрагивает основные физиологические системы организма, которые отвечают за функциональную состоятельность адаптационных механизмов, в частности сердечно-сосудистую и нервную системы. Результаты исследований постгипоксического влияния на состояние здоровья детей раннего возраста говорят о разнообразии клинической картины и индивидуальности времени манифестации, на основании чего многие авторы предполагают пролонгацию последствий в школьном периоде (Степанова, Семина 2020; Шестакова и др. 2020b). В литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся особенностей функциональных и адаптационных резервов организма у детей младшего школьного возраста, перенесших гипоксию в антенатальном периоде. Использование дисперсионного картирования электрокардиограммы скрининг-системой «Кардиовизор» и данные системы контроля уровня стресса позволят полноценно и целостно оценить влияние внутриутробной гипоксии на нервную систему и функциональные особенности работы сердца для дальнейшей оптимизации профилактических и реабилитационных мероприятий у воспитанников учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию.

Цель исследования — выявление особенностей физиологических функциональных и адаптивных резервов нервной и сердечно-сосудистой систем у детей 7–11 лет из учреждений социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 150 детей в возрасте 7–11 лет, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, поделенные на две группы. Основную группу составили 100 детей, испытывавших хрониче-

скую внутриутробную гипоксию (51 мальчик и 49 девочек), а в группу сравнения вошли 50 детей без хронической гипоксии в антенатальном периоде (30 мальчиков и 20 девочек).

Диагностическими критериями внутриутробной гипоксии в основной группе по подтвержденным учетным формам документации поступившего ребенка в учреждение социальной сферы для несовершеннолетних считали отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложнения текущей беременности в виде токсикозов (24,7%), анемии (50,0%), обвития пуповиной шеи (24,0%), угрозы прерывания (80,0%) с данными кардиотокографического исследования по системе балльной оценки Фишера.

Обращали на себя внимание постнатальные признаки гипоксии плода. Дети из основной группы наблюдения при рождении имели более низкие средние значения массы тела ($2,8 \pm 2,1$ кг), роста ($46,1 \pm 1,6$ см) и окружности грудной клетки ($31,6 \pm 0,6$ см), чем в группе сравнения ($3,2 \pm 1,9$ кг, $51,5 \pm 1,1$ см, $32,4 \pm 0,7$ см). Кроме того, в основной группе свыше 70% детей имели признаки отягощенного течения периода адаптации, характеризовавшегося выраженными клиническими проявлениями переходных физиологических состояний новорожденных (увеличение продолжительности физиологической желтухи и ее тяжесть, степень проявления транзиторной гипертермии, проявления токсической эритемы новорожденных, реактивность сосудов кожных покровов на изменения температуры окружающей среды), в то время как в группе сравнения подобные проявления встречались не более чем у 30% детей. Таким образом, рассматривались документально подтвержденные случаи нарушения гемодинамики системы мать — плацента — плод с клиническими особенностями течения раннего постнатального периода, что подтверждало наличие хронической внутриутробной гипоксии.

Для оценки функциональных показателей и адаптивных резервов со стороны сердечно-сосудистой системы использовали прибор «Кардиовизор». Технология его работы основана на расчете и трехмерной визуализации электромагнитного излучения миокарда по параметрам амплитудной дисперсии стандартного ЭКГ-сигнала от конечностей (четыре электрода). Скрининг-система «Кардиовизор» позволяет на основе анализа дисперсионной картины данных записи электрокардиограммы (ЭКГ) выделить существующие отклонения электрофизиологических процессов, которые являются основными характеристиками течения метаболических

процессов в миокарде. Ключевым моментом диагностики является выраженность микроральтераций ЭКГ-сигнала, которые позволяют выявить нарушения еще до развития яркой клинической картины (Макарова, Краева 2014; Удовенко и др. 2024). Анализ частоты сердечных сокращений за время исследования позволяет вычислить вариабельность сердечного ритма, который также на основании дисперсионных отклонений от общей картины ЭКГ свидетельствует о реактивности нервной системы, в том числе и со стороны вегетативной регуляции (Шумов, Краева 2021). Для выражения данных изменений в программу интегрирован подсчет дисперсионных индексов, которые являются относительными характеристиками и измеряются в диапазоне от 0% до 100%: «Миокард» — численное выражение величины площади зоны нарушения дисперсионных отклонений, «Ритм» — сбалансированность воздействия нервной системы на сердечно-сосудистую систему. Количественные границы дисперсионных индексов соответствуют: «Миокард» — норма до 15%, пограничные изменения — 15–19%, патология — 20% и более; «Ритм» — норма до 50%, отклонение от нормы — 51–79%, патология — более 79%. Дополнительно оценивали дисперсионные индексы для общего заключения об электрофизиологическом характере выявленных отклонений.

Программный модуль «Система контроля уровня стресса» (СКУС) предназначен для психофизиологического исследования центральной нервной системы. В ходе обследования в рандомизированном порядке (по времени и последовательности цветов) предъявляли стимулы, на которые пациентам предлагалось отвечать нажатием клавиши соответствующего цвета. Тест состоял из 120 измерений времени реакции, с интервалами подачи сигнала 1–3 с, продолжительностью 5–7 мин. Полученные 120 величин времени реакции распределяли по классам с интервалом 20 мс: 101–120 мс, 121–140 мс, 141–160 мс и т. д. Основываясь на полученных данных, строили вариационную кривую, отражающую особенности распределения временных реакций. Характеристику кривой осуществляли на основании трех количественных показателей: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ). Таким образом, оценке подвергалась скорость моторно-зрительных реакций на определенное количество предъявлений, которая является объективным критерием характера течения нейродинамических процессов. Выводимые нейрофизиологические

показатели (ФУС, УР и УФВ) позволяют охарактеризовать следующие особенности нейродинамики: насколько быстро происходит восприятие установленной инструкции, как долго длится закрепление и ее удержание, выраженность восприятия внешних раздражителей (флуктуации внимания), сбалансированность влияния симпатического и парасимпатического компонентов на центральное звено нервной системы (Казин и др. 2020; Николаева и др. 2018; Сосин и др. 2024).

Для количественных оценок центральных тенденций анализируемых выборок использовали средние значения. Проверку нормальности выборок осуществляли при помощи критерия хи-квадрат (Лямец, Евсеев 2019). При сравнении выборочных средних использовали *t*-критерий Стьюдента. Проверку статистических гипотез проводили на уровне значимости $p < 0,05$. Для автоматизации статистических вычислений использовали табличный процессор Microsoft Excel.

Результаты исследования

Оценка интервальных границ дисперсионного индекса «Миокард» показала, что частота встречаемости детей с пограничными изменениями в основной группе превалировала над установленной в группе сравнения. В основной группе значения индекса «Миокард» находились в интервале 15–19% у 51% мальчиков, что на 21% больше, чем у сверстников из группы сравнения. У девочек наблюдалась схожая картина, в основной группе девочки с пограничными значениями встречались чаще на 13,8% (табл. 1). Обращало на себя внимание то, что в основной группе только мальчики имели преобладание частоты встречаемости по группе риска (1–19%) над нормой (до 15%) на 13,7%, чего не отмечалось среди девочек данной группы, у которых распределение количества детей по интервалам соответствовало группе сравнения, хотя и с меньшей разницей относительно нормы и группы риска. При этом статистически достоверные различия выявлены только между мальчиками основной группы и группы сравнения со значением нормы ($p < 0,05$).

Интервальные значения, отражающие патологию и отклонение от нормы (индекс «Миокард» более 20%), наблюдались в основной группе среди мальчиков у 11,8%, девочек — у 8,2% (в группе сравнения такие дети отсутствовали), однако достоверных различий не установлено ($p \geq 0,05$).

Табл. 1. Сравнение интервальных границ дисперсионных индексов «Миокард» и «Ритм»

Интервальные значения индекса	Группы наблюдения			
	Мальчики из основной группы (n = 51)	Мальчики из группы сравнения (n = 30)	Девочки из основной группы (n = 49)	Девочки из группы сравнения (n = 20)
	%	%	%	%
Дисперсионный индекс «Миокард»				
<15%	37,3 ± 13,5*	70,0 ± 16,7	53,1 ± 14,3	75,0 ± 19,4
15–19%	51,0 ± 14,0	30,0 ± 16,7	38,8 ± 13,9	25,0 ± 19,4
≥20%	11,8 ± 9,0	0,0 ± 0,0	8,2 ± 7,8	0,0 ± 0,0
Дисперсионный индекс «Ритм»				
<50%	78,4 ± 11,5	86,7 ± 12,4	87,8 ± 9,4	95,0 ± 9,7
≥50%	21,6 ± 11,5	13,3 ± 12,4	12,2 ± 9,4	5,0 ± 9,7

Примечание: * — различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05).

Table 1. Comparative distribution of 'Myocardium' and 'Rhythm' dispersion indices by monitoring group

Interval	Monitoring group			
	Boys from the main group (n = 51)	Boys from the comparison group (n = 30)	Girls from the main group (n = 49)	Girls from the comparison group (n = 20)
	%	%	%	%
Myocardium dispersion index				
<15%	37.3 ± 13.5*	70.0 ± 16.7	53.1 ± 14.3	75.0 ± 19.4
15-19%	51.0 ± 14.0	30.0 ± 16.7	38.8 ± 13.9	25.0 ± 19.4
≥20%	11.8 ± 9.0	0.0 ± 0.0	8.2 ± 7.8	0.0 ± 0.0
Rhythm dispersion index				
<50%	78.4 ± 11.5	86.7 ± 12.4	87.8 ± 9.4	95.0 ± 9.7
≥50%	21.6 ± 11.5	13.3 ± 12.4	12.2 ± 9.4	5.0 ± 9.7

Note: * — statistically significant intergroup differences (p < 0.05).

Анализ индекса «Ритм» показал, что в основной группе значения более 50% (выраженные отклонения) наблюдались среди мальчиков на 8,3%, девочек на 7,2% чаще, чем в группе сравнения, при этом достоверных различий не установлено (p ≥ 0,05). Полученное распре-

деление количества детей по интервальным границам в зависимости от показателей дисперсионных индексов «Миокарда» и «Ритма» соотносится с данными средних значений указанных параметров с учетом половой принадлежности (табл. 2).

Табл. 2. Сравнительная характеристика количественных значений дисперсионных индексов «Миокард» и «Ритм»

Показатель	Группы наблюдения			
	Мальчики из основной группы (n = 51)	Мальчики из группы сравнения (n = 30)	Девочки из основной группы (n = 49)	Девочки из группы сравнения (n = 20)
Миокард, %	12,18 ± 1,88*	7,97 ± 2,16	10,14 ± 1,84	7,50 ± 2,59
Ритм, %	35,16 ± 4,17	29,40 ± 6,24	23,55 ± 4,73	16,25 ± 6,39*

Примечание: * — различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05).

Table 2. Quantitative values of the 'Myocardium' and 'Rhythm' dispersion indices by monitoring group

Indicator	Monitoring group			
	Boys from the main group (n = 51)	Boys from the comparison group (n = 30)	Girls from the main group (n = 49)	Girls from the comparison group (n = 20)
Myocardium dispersion index, %	12.18 ± 1.88*	7.97 ± 2.16	10.14 ± 1.84	7.50 ± 2.59
Rhythm dispersion index, %	35.16 ± 4.17	29.40 ± 6.24	23.55 ± 4.73	16.25 ± 6.39*

Note: * — statistically significant intergroup differences (p < 0.05).

Оценка электрофизиологической картины дисперсионного картирования ЭКГ позволила установить, что для мальчиков в целом характерны более выраженные изменения, о чем свидетельствовала более низкая частота встречаемости среди них отсутствия значимых дисперсионных отклонений (в группе сравнения на 3,3%, в основной группе на 8,5%), чем у девочек. Умеренные изменения деполяризации предсердий встречались практически в равной степени в обеих группах, за исключением мальчиков из основной группы, у которых их доля превышала 70% (p < 0,05). Между тем для девочек более характерной являлась временная

функциональная нестабильность миокарда, частота которой оказалась выше на 16,9 и 14,0% соответственно, чем у мальчиков, для которых более свойственны специфические изменения миокарда желудочков с разницей 13,3 и 18,4% соответственно (табл. 3).

Анализ электрофизиологических отклонений от нормы показал, что в основной группе доля изменений, связанных с вариабельностью сердечного ритма, в сочетании с асимметрией деполяризации левого желудочка и удлинением интервала Q-T, превышала таковую в группе сравнения как среди мальчиков (на 20,0%, 9,7 и 12,0% соответственно), так и девочек (на 30,0%,

Табл. 3. Сравнительная характеристика электрофизиологической картины дисперсионного картирования ЭКГ

Наличие отклонений	Группы наблюдения			
	Мальчики из основной группы (n = 51)	Мальчики из группы сравнения (n = 30)	Девочки из основной группы (n = 49)	Девочки из группы сравнения (n = 20)
	%	%	%	%
Отсутствие значимых дисперсионных отклонений				
есть	7,8 ± 7,5	16,7 ± 13,6	16,3 ± 10,6	20,0 ± 17,9
Специфические изменения миокарда желудочков				
есть	49,0 ± 14,0	53,3 ± 18,2	30,6 ± 13,2	40,0 ± 21,9
Признаки временной функциональной нестабильности миокарда				
есть	31,4 ± 13,0	23,3 ± 15,4	44,9 ± 14,2	40,0 ± 21,9
Умеренные изменения в деполяризации предсердий				
есть	76,5 ± 11,9*	53,3 ± 18,2	59,2 ± 14,0	50,0 ± 22,4
Изменения миокарда желудочков, похожие на ишемические				
есть	11,8 ± 9,0	0,0 ± 0,0	8,2 ± 7,8	0,0 ± 0,0
Умеренная тахикардия				
есть	66,7 ± 13,2	46,7 ± 18,2	55,1 ± 14,2*	25,0 ± 19,4
Небольшая асимметрия деполяризации левого желудочка				
есть	15,7 ± 10,2	6,7 ± 9,1	12,2 ± 9,4	5,0 ± 9,7
Удлинение интервала Q-T				
есть	35,3 ± 13,4	23,3 ± 15,4	16,3 ± 10,6	5,0 ± 9,7

Примечание: * — различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05).

Table 3. Prevalence of electrophysiological findings from ECG dispersion mapping by monitoring group

Electro-physiological finding	Monitoring group			
	Boys from the main group (n = 51)	Boys from the comparison group (n = 30)	Girls from the main group (n = 49)	Girls from the comparison group (n = 20)
	%	%	%	%
Absence of significant deviations				
present	7.8 ± 7.5	16.7 ± 13.6	16.3 ± 10.6	20.0 ± 17.9
Ventricular myocardial changes				
present	49.0 ± 14.0	53.3 ± 18.2	30.6 ± 13.2	40.0 ± 21.9
Temporary functional myocardial instability				
present	31.4 ± 13.0	23.3 ± 15.4	44.9 ± 14.2	40.0 ± 21.9
Moderate atrial depolarization changes				
present	76.5 ± 11.9*	53.3 ± 18.2	59.2 ± 14.0	50.0 ± 22.4
Ischemia-like ventricular myocardium changes				
present	11.8 ± 9.0	0.0 ± 0.0	8.2 ± 7.8	0.0 ± 0.0
Moderate tachycardia				
present	66.7 ± 13.2	46.7 ± 18.2	55.1 ± 14.2*	25.0 ± 19.4
Mild left ventricular depolarization asymmetry				
present	15.7 ± 10.2	6.7 ± 9.1	12.2 ± 9.4	5.0 ± 9.7
Prolonged Q-T interval				
present	35.3 ± 13.4	23.3 ± 15.4	16.3 ± 10.6	5.0 ± 9.7

Note: * — statistically significant intergroup differences (p < 0.05).

7,0 и 11,0% соответственно). Кроме того, установлено, что в основной группе у 11,8% мальчиков и 8,0% девочек выявлены изменения, обусловленные метаболическими нарушениями, связанными с гипоксией антенатального периода, что требует дальнейших лечебно-диагностических мероприятий, при этом в группе сравнения детей с подобными нарушениями не выявлено (p ≥ 0,05).

Сравнительная характеристика функционального состояния центральной нервной системы показала, что дети из основной группы

по всем трем нейрофизиологическим параметрам (ФУС, УР и УФВ) уступали группе сравнения. Мальчики основной группы достоверно чаще (p < 0,05) имели уровень ниже среднего определяемых показателей (на 20,0%, 22,0 и 11,3% соответственно). Среди девочек наблюдалась схожая ситуация (уровень показателей ниже среднего наблюдался чаще на 18,6%, 14,5 и 9,5% соответственно), однако достоверных различий не установлено (p ≥ 0,05) (табл. 4).

Стоит отметить и то, что в основной группе имелись дети с низкими уровнями ФУС, УР и УФВ,

Табл. 4. Сравнительная характеристика уровней ФУС, УР и УФВ

Уровень показателей	Группы наблюдения			
	Мальчики из основной группы (n = 51)	Мальчики из группы сравнения (n = 30)	Девочки из основной группы (n = 49)	Девочки из группы сравнения (n = 20)
	%	%	%	%
Функциональный уровень системы				
Высокий	3,9 ± 5,4	10,0 ± 11,0	6,1 ± 6,8	20,0 ± 17,9
Выше среднего	17,6 ± 10,7	30,0 ± 16,7	26,5 ± 12,6	30,0 ± 20,5
Средний	17,6 ± 10,7	46,7 ± 18,2*	30,6 ± 13,2	40,0 ± 21,9
Ниже среднего	33,3 ± 13,2	13,3 ± 12,4*	28,6 ± 12,9	10,0 ± 13,4
Низкий	27,5 ± 12,5	0,0 ± 0,0*	8,2 ± 7,8	0,0 ± 0,0

Табл. 4. Продолжение

Уровень показателей	Группы наблюдения			
	Мальчики из основной группы (n = 51)	Мальчики из группы сравнения (n = 30)	Девочки из основной группы (n = 49)	Девочки из группы сравнения (n = 20)
	%	%	%	%
Устойчивость реакции				
Высокая	3,9 ± 5,4	10,0 ± 11,0	6,1 ± 6,8	20,0 ± 17,9
Выше среднего	19,6 ± 11,1	26,7 ± 16,1	22,4 ± 11,9	30,0 ± 20,5
Средняя	17,6 ± 10,7	50,0 ± 18,3*	38,8 ± 13,9	40,0 ± 21,9
Ниже среднего	35,3 ± 13,4	13,3 ± 12,4*	24,5 ± 12,3	10,0 ± 13,4
Низкая	23,5 ± 11,9	0,0 ± 0,0*	8,2 ± 7,8	0,0 ± 0,0
Уровень функциональных возможностей				
Высокий	0,0 ± 0,0	13,3 ± 12,4*	4,1 ± 5,7	15,0 ± 16,0
Выше среднего	11,8 ± 9,0	20,0 ± 14,6	16,3 ± 10,6	20,0 ± 17,9
Средний	31,4 ± 13,0	50,0 ± 18,3	42,9 ± 14,1	50,0 ± 22,4
Ниже среднего	37,3 ± 13,5	16,7 ± 13,6*	24,5 ± 12,3	15,0 ± 16,0
Низкий	19,6 ± 11,1	0,0 ± 0,0*	12,2 ± 9,4	0,0 ± 0,0

Примечание: * — различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05).

Table 4. Distribution of functional level of the system (FLS), reaction stability (RS), and level of functionality (LoF) by monitoring group

Level	Monitoring group			
	Boys from the main group (n = 51)	Boys from the comparison group (n = 30)	Girls from the main group (n = 49)	Girls from the comparison group (n = 20)
	%	%	%	%
Functional level of the system				
High	3.9 ± 5.4	10.0 ± 11.0	6.1 ± 6.8	20.0 ± 17.9
Above average	17.6 ± 10.7	30.0 ± 16.7	26.5 ± 12.6	30.0 ± 20.5
Average	17.6 ± 10.7	46.7 ± 18.2*	30.6 ± 13.2	40.0 ± 21.9
Below average	33.3 ± 13.2	13.3 ± 12.4*	28.6 ± 12.9	10.0 ± 13.4
Low	27.5 ± 12.5	0.0 ± 0.0*	8.2 ± 7.8	0.0 ± 0.0
Reaction stability				
High	3.9 ± 5.4	10.0 ± 11.0	6.1 ± 6.8	20.0 ± 17.9
Above average	19.6 ± 11.1	26.7 ± 16.1	22.4 ± 11.9	30.0 ± 20.5
Average	17.6 ± 10.7	50.0 ± 18.3*	38.8 ± 13.9	40.0 ± 21.9
Below average	35.3 ± 13.4	13.3 ± 12.4*	24.5 ± 12.3	10.0 ± 13.4
Low	23.5 ± 11.9	0.0 ± 0.0*	8.2 ± 7.8	0.0 ± 0.0
Level of functionality				
High	0.0 ± 0.0	13.3 ± 12.4*	4.1 ± 5.7	15.0 ± 16.0
Above average	11.8 ± 9.0	20.0 ± 14.6	16.3 ± 10.6	20.0 ± 17.9
Average	31.4 ± 13.0	50.0 ± 18.3	42.9 ± 14.1	50.0 ± 22.4
Below average	37.3 ± 13.5	16.7 ± 13.6*	24.5 ± 12.3	15.0 ± 16.0
Low	19.6 ± 11.1	0.0 ± 0.0*	12.2 ± 9.4	0.0 ± 0.0

Note: * — statistically significant intergroup differences (p < 0.05).

среди которых мальчиков на 3,3%, 3,3 и 1,7% больше, чем девочек, чего не наблюдалось в группе сравнения. Это соотносится и с данными средних значений нейродинамических показателей, которые достоверно чаще ($p < 0,05$) были выше у детей из группы сравнения (табл. 5).

Исходя из общей картины, полученные результаты говорят о более высоком уровне функционального состояния центральной нервной системы у девочек, чем у мальчиков, что подтверждалось не только средними значениями, но и долей распределения по высоким и выше среднего уровням нейробиологических показателей, учитывая половую принадлежность.

Обсуждение результатов исследования

Принимая в расчет патогенетические механизмы влияния внутриутробной гипоксии, последствия которой более всего реализуются в адаптационный период, применение таких методов, как дисперсионное картирование электрокардиограммы скрининг-системой «Кардиовизор» и программного модуля системы контроля уровня стресса, позволяет объективно подойти к оценке функционально-физиологических резервов организма. Микроальтерации ЭКГ-сигнала, полученные при дисперсионном картировании, регистрируют электрофизиологические процессы, являющиеся интегральной составляющей временных изменений перфузии и микроциркуляции, метаболических процессов в миокарде, тем самым представляя собой

эффективные предикторы скрытых патологических изменений (Макарова, Краева 2014; Удовенко и др. 2024). Наряду с этим, психофизиологическое исследование предъявления визуальных стимулов, измерение скорости реакции и определение функциональной готовности являют собой объективные нейробиологические показатели, отражающие нейродинамические свойства центральной нервной системы, общий уровень работоспособности и активности нервной системы (Казин и др. 2020; Сосин и др. 2024). Таким образом, в совокупности данные методики позволяют диагностировать основные «физиологические мишени», несущие в себе риск реализации последствий внутриутробной гипоксии в виде отдаленных процессов адаптации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей, перенесших гипоксию в антенатальном периоде, более выражены пограничные изменения метаболических процессов в миокарде, при этом не исключается наличие изменений гипоксического характера. Об этом говорят данные средних значений и распределения частоты встречаемости по интервальным границам групп риска (15–19%) и выраженных отклонений (20%) дисперсионного индекса «миокард» в основной группе детей относительно группы сравнения, что подтверждается рядом работ о возможности рассмотрения параметра «Миокард» в скрининг-диагностике при сердечно-сосудистых заболеваниях у детей. По литературным источникам показатель индекса «Миокарда» более 15%

Табл. 5. Сравнительная характеристика количественных значений ФУС, УР и УФВ

Показатель	Группы наблюдения			
	Мальчики, основная группа (n = 51)	Мальчики, группа сравнения (n = 30)	Девочки, основная группа (n = 49)	Девочки, группа сравнения (n = 20)
ФУС, сек ⁻²	57,07 ± 15,63*	91,84 ± 14,09	64,68 ± 13,05*	100,87 ± 19,36
УР, сек ⁻¹	4,45 ± 1,43*	6,43 ± 1,27	4,69 ± 1,02*	6,46 ± 1,31
УФВ, сек ⁻²	17,60 ± 5,57*	34,4 ± 7,71	21,89 ± 5,26*	34,7 ± 8,24

Примечание: * — различия при сравнении групп статистически достоверны ($p < 0,05$).

Table 5. Quantitative values of functional level of the system (FLS), reaction stability (RS), and level of functionality (LoF) by monitoring group

Indicator	Monitoring group			
	Boys from the main group (n = 51)	Boys from the comparison group (n = 30)	Girls from the main group (n = 49)	Girls from the comparison group (n = 20)
FLS, sec ⁻²	57.07 ± 15.63*	91.84 ± 14.09	64.68 ± 13.05*	100.87 ± 19.36
RS, sec ⁻¹	4.45 ± 1.43*	6.43 ± 1.27	4.69 ± 1.02*	6.46 ± 1.31
LoF, sec ⁻²	17.60 ± 5.57*	34.4 ± 7.71	21.89 ± 5.26*	34.7 ± 8.24

Note: * — statistically significant intergroup differences ($p < 0.05$).

определяется у детей с наличием нейроциркуляторной дистонии, нарушениями сердечного ритма, артериальной гипертензией, а также гипертрофической кардиомиопатией. По данным скрининг-диагностики функционального состояния миокарда у детей с артериальной гипертензией значения показателя «Миокард» показывали более значительные размахи по сравнению со здоровыми детьми, что также отражает значимость данного показателя у детей с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (Макарова, Краева 2014).

Установленные нами более высокие показатели дисперсионного индекса «Ритм» у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, позволяют судить о более выраженном действии нервной системы на вариабельность сердечного ритма, сопровождаемая значительной стрессовой реакцией и указывая на повышенное влияние вегетативных механизмов (Казин и др. 2020; Удовенко и др. 2024; Шумов, Краева 2021).

Подкрепляет данный факт функциональное состояние центральной нервной системы, которая играет ведущую роль в регуляции физиологических компонентов организма в период адаптации, в том числе и на уровне вегетативных механизмов (Казин и др. 2020; Николаева и др. 2018). В исследованиях нейродинамических показателей у группы подростков-симпатотоников наблюдалась высокая степень активации центральной нервной системы по сравнению с группой детей с ваготоническим типом, у которых данный показатель снижен, что объяснялось

низким уровнем энергетического обеспечения психомоторной деятельности. Эйтонический тип соотносится со средними значениями, однако обладает самой высокой скоростью зрительно-моторного реагирования, тем самым отличаясь более стабильным состоянием функциональных возможностей. В проведенном нами исследовании также прослеживается характерная взаимосвязь между нейрофизиологическими показателями и особенностями нервной регуляции. Снижение функционального уровня системы у детей, перенесших гипоксию в антенатальном периоде, говорит об ухудшении их произвольной реакции, в основе чего лежат процессы возбуждения, а низкая устойчивость реакции, в свою очередь, демонстрирует недостаточную устойчивость функционального состояния нервной системы, выражающуюся в более сильных колебаниях внимания. Снижение уровня функциональных возможностей, отражающее формирование адекватной инструкции функциональной системы мозга и длительного ее удержания, свидетельствует в целом о более низкой работоспособности центральной нервной системы, что сказывается на регулирующей ее деятельности (Киреев и др. 2020). В сущности, это приводит к некоторым изменениям со стороны вегетативной активности, что, собственно, продемонстрировали отклонения показателей вариабельности сердечного ритма при дисперсионном картировании электрокардиограммы, указывая на особенности мобилизационных процессов в период адаптации у таких детей (рис.).



Рис. Взаимосвязь функционального состояния сердечно-сосудистой и центральной нервной систем в процессах снижения адаптивных и резервных возможностей организма

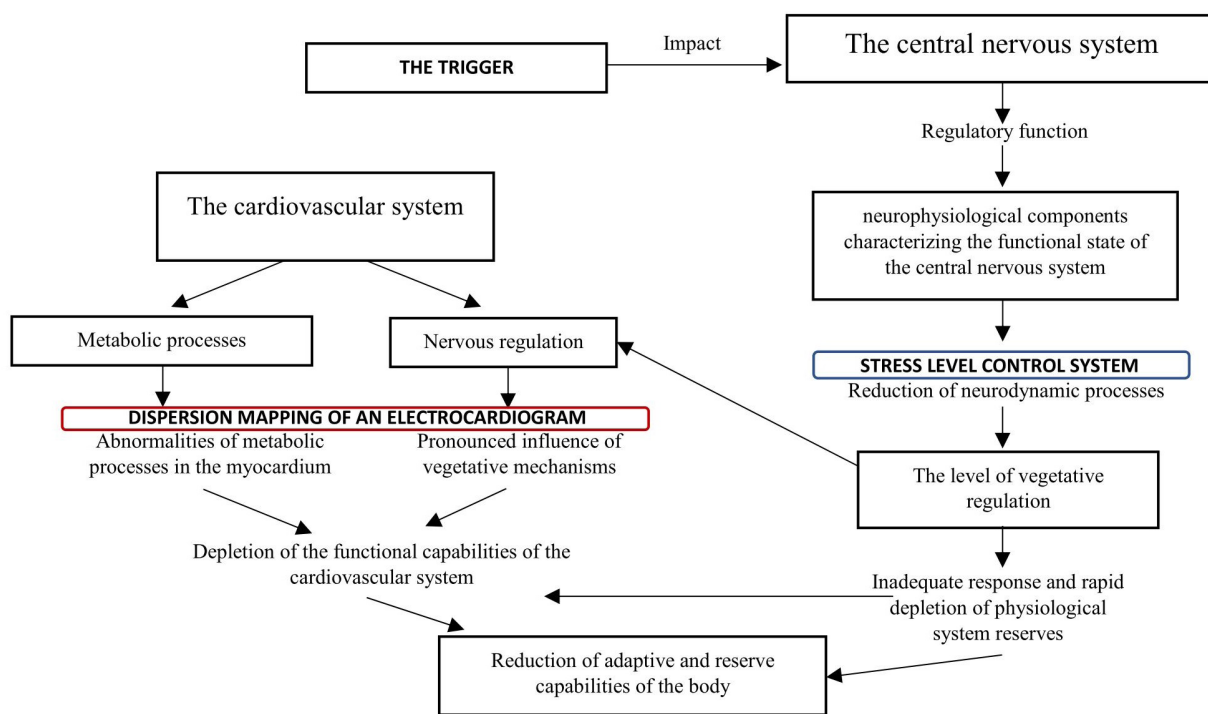


Fig. Interrelation between the functional state of the cardiovascular and central nervous systems in the diminution of systemic adaptive and reserve capacity

Таким образом, данные исследований, полученные при помощи скрининг-системы «Кардиовизор» и СКУС, позволяют комплексно и дифференцированно оценить особенности функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой систем, учитывая патологическое воздействие внутриутробной гипоксии в контексте отдаленных процессов адаптации у воспитанников учреждений социальной сферы для несовершеннолетних.

Выводы

Воспитанники 7–11 лет учреждений социальной сферы для несовершеннолетних, перенесшие гипоксию в антенатальном периоде, отличаются сниженным порогом функциональных и адаптивных возможностей сердечно-сосудистой и центральной нервной систем ввиду более резких изменений со стороны метаболических процессов в миокарде с одновременно более низкими нейрофизиологическими показателями, что делает их группой риска относительно развития дезадапционного синдрома в младшем школьном возрасте. Кроме того, применение физиологических методов исследования, таких как дисперсионное картирование электрокардиограммы скрининг-системой «Кардиовизор» и система контроля уровня стресса, позволяют более дифференци-

рованно подойти к оценке отдаленных процессов адаптации у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 23.09.2022 г.).

Ethics Approval

All studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics outlined in the Helsinki Declaration of 1964 and its subsequent

revisions, and approved by the local Ethics Committee of Smolensk State Medical University (Protocol No. 2, 23 September 2022).

г. Глущенко Вероника Андреевна — редактирование и оформление статьи.

Вклад авторов

а. Сосин Денис Владимирович — анализ литературы, концепция и дизайн исследования;
б. Удовенко Александр Андреевич — сбор и обработка материала, проведение инструментальных исследований, написание статьи;
в. Шестакова Вера Николаевна — научное редактирование, оформление статьи и необходимой документации;

Author Contributions

а. Denis V. Sosin — literature analysis, research concept and design;
б. Alexander A. Udovenko — data collection and processing, instrumental research, manuscript writing;
в. Vera N. Shestakova — review and editing, manuscript formatting, project administration;
д. Veronika A. Glushchenko — manuscript formatting and editing.

Литература

- Ибрагимова, Д. Т. (2020) Влияние перинатальной гипоксии на состояние сердечно-сосудистой системы у детей. *Авиценна*, № 62, с. 16–18.
- Казин, Э. М., Варич, Л. А., Тарасова, О. Л. и др. (2020) Комплексный психофизиологический подход к оценке адаптивных возможностей обучающихся подросткового возраста с различными типами вегетативной регуляции. *Вестник Кемеровского государственного университета*, т. 22, № 2 (82), с. 444–454. <https://doi.org/10.21603/2078-8975-2020-22-2-444-454>
- Казин, Э. М., Федоров, А. И., Свиридова, А. И. и др. (2015) Возрастные и типологические особенности адаптации школьников в условиях действия учебных и социально-оздоровительных факторов. *Вестник Кемеровского государственного университета*, № 2-1 (62), с. 119–124.
- Киреев, Д. Д., Решетова, С. В., Ильинский, А. А. и др. (2020) Исследование психофизиологического состояния центральной нервной системы с использованием системы контроля уровня стресса (СКУС) у подростков в возрасте 15–17 лет. *Смоленский медицинский альманах*, № 2, с. 80–84. <https://doi.org/10.37903/sma.2020.2.15>
- Лямец, Л. Л., Евсеев, А. В. (2019) Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, т. 18, № 1, с. 55–66.
- Макарова, В. И., Краева, Н. В. (2014) Скрининг-диагностика функционального состояния миокарда у подростков с артериальной гипертензией. *Международный журнал экспериментального образования*, № 5-1, с. 154–157.
- Николаева, Е. Н., Гуляева, Н. А., Колосова, О. Н. (2018) Оценка функционального состояния ЦНС по параметрам зрительно-моторных реакций у подростков. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*, т. 20, № 9, с. 32–36.
- Сосин, Д. В., Удовенко, А. А., Шестакова, В. Н. и др. (2024) Показатели системы контроля уровня стресса у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, т. 23, № 1, с. 100–106. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2024.1.12>
- Степанова, Ю. А., Семина, В. И. (2020) Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода. *Практическая медицина*, т. 18, № 2, с. 21–27. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-2-21-27>
- Удовенко, А. А., Шестакова, В. Н., Сосин, Д. В. и др. (2024) Оценка основных показателей, полученных при помощи дисперсионного картирования электрокардиограммы скрининговой системы «Кардиовизор» у воспитанников учреждений социальной сферы для несовершеннолетних младшего школьного возраста, перенесших хроническую гипоксию в антенатальном периоде. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, т. 23, № 2, с. 140–147. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2024.2.18>
- Шестакова, В. Н., Марченкова, Ю. В., Чижова, Ж. Г. (ред.). (2020а) *Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга 3, ч. 1.* Смоленск: Универсум, 514 с.
- Шестакова, В. Н., Марченкова, Ю. В., Чижова, Ж. Г. (ред.). (2020б) *Морфофункциональные особенности развития детей подросткового возраста: проблемы, перспективы и пути их решения. Книга 3, ч. 2.* Смоленск: Универсум, 344 с.

Шумов, А. В., Краева, Н. В. (2021) Оценка дисфункции вегетативной нервной системы у детей-спортсменов с помощью дисперсионного картирования электрокардиограммы. *Бюллетень медицинской науки*, № 3 (23), с. 61–65. https://doi.org/10.31684/25418475_2021_3_61

References

- Ibragimova, D. T. (2020) Vliyanie perinatal'noj gipoksii na sostoyanie serdechno-sosudistoj sistemy u detej [Influence of perinatal hypoxia on the state of the cardiovascular system in children]. *Avitsenna*, no. 62, pp. 16–18. (In Russian)
- Kazin, E. M., Fedorov, A. I., Sviridova, A. I. et al. (2015) Vozrastnye i tipologicheskie osobennosti adaptatsii shkol'nikov v usloviyakh dejstviya uchebnykh i sotsial'no-ozdorovitel'nykh faktorov [Age and typological features of school students' adaptation in terms of educational and social health factors]. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta — The Bulletin of Kemerovo State University*, no. 2-1 (62), pp. 119–124. (In Russian)
- Kazin, E. M., Varich, L. A., Tarasova, O. L. et al. (2020) Kompleksnyj psikhofiziologicheskij podkhod k otsenke adaptivnykh vozmozhnostej obuchayushchikhsya podrostkovogo vozrasta s razlichnymi tipami vegetativnoj regulyatsii [Comprehensive psycho-physiological approach to the assessment of adaptive capacity of teenage schoolchildren with different types of vegetative regulation]. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta — The Bulletin of Kemerovo State University*, vol. 22, no. 2 (82), pp. 444–454. <https://doi.org/10.21603/2078-8975-2020-22-2-444-454> (In Russian)
- Kireev, D. D., Reshetova, S. V., Ilyinsky, A. A. et al. (2020) Issledovanie psikhofiziologicheskogo sostoyaniya tsentral'noj nervnoj sistemy s ispol'zovaniem sistemy kontrolya urovnya stressa (SKUS) u podrostkov v vozraste 15–17 let [Research of the psychophysiological state of the central nervous system using the stress level control system (SLCS) in teenagers of 15–17 years old]. *Smolenskij meditsinskij al'manakh — Smolensk Medical Almanac*, no. 2, pp. 80–84. <https://doi.org/10.37903/sma.2020.2.15> (In Russian)
- Lyamec, L. L., Evseev, A. V. (2019) Metodika proverki gipotezy o normal'nom raspredelenii maloj vyborki v farmakologicheskikh issledovaniyakh [Methods of testing the hypothesis of normal distribution of a small sample in pharmacological study]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoj meditsinskoj akademii — Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*, vol. 18, no. 1, pp. 55–66. (In Russian)
- Makarova, V. I., Kraeva, N. V. (2014) Skrining-diagnostika funktsional'nogo sostoyaniya miokarda u podrostkov s arterial'noj gipertenziej [Screening and diagnosis of the functional state of the myocardium in adolescents with arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*, no. 5-1, pp. 154–157. (In Russian)
- Nikolaeva, E. N., Gulyaeva, N. A., Kolosova, O. N. (2018) Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya TsNS po parametram zritel'no-motornykh reaktsij u podrostkov [Evaluation of the functional state of the central nervous system on parameters of visual-motor reactions in adolescents]. *Zhurnal nauchnykh statej “Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke” — The Journal of Scientific Articles “Health and Education Millennium”*, vol. 20, no. 9, pp. 32–36. (In Russian)
- Shestakova, V. N., Marchenkova, Yu. V., Chizhova, Zh. G. (eds.). (2020a) *Morfofunktsional'nye osobennosti razvitiya detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ikh resheniya [Morphofunctional features of the development of adolescent children: Problems, prospects and ways to solve them]. Book 3, Pt 1.* Smolensk: Universum Publ., 514 p. (In Russian)
- Shestakova, V. N., Marchenkova, Yu. V., Chizhova, Zh. G. (eds.). (2020b) *Morfofunktsional'nye osobennosti razvitiya detej podrostkovogo vozrasta: problemy, perspektivy i puti ikh resheniya [Morphofunctional features of the development of adolescent children: Problems, prospects and ways to solve them]. Book 3, Pt 2.* Smolensk: Universum Publ., 344 p. (In Russian)
- Shumov, A. V., Kraeva, N. V. (2021) Otsenka disfunktsii vegetativnoj nervnoj sistemy u detej-sportsmenov s pomoshch'yu dispersionnogo kartirovaniya elektrokardiogrammy [ECG dispersion mappings in assessment of autonomic nervous system dysfunction in child athletes]. *Byulleten' meditsinskoj nauki*, no. 3 (23), pp. 61–65. https://doi.org/10.31684/25418475_2021_3_61 (In Russian)
- Sosin, D. V., Udoenko, A. A., Shestakova, V. N. et al. (2024) Pokazateli sistemy kontrolya urovnya stressa u detej mladshogo shkol'nogo vozrasta, vospityvayushchikhsya v uchrezhdeniyakh sotsial'noj sfery, perenesshikh khronicheskuyu vnutritrobnuyu gipoksiyu ploda [Indicators of the stress control system in primary school-age children brought up in social institutions who have suffered from chronic intrauterine fetal hypoxia]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*, vol. 23, no. 1, pp. 100–106. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2024.1.12> (In Russian)
- Stepanova, Yu. A., Semina, V. I. (2020) Patogeneticheskie mekhanizmy i osnovnye podkhody dopplerovskoj diagnostiki perinatal'noj tsentralizatsii krovoobrashcheniya pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Pathogenetic mechanisms and basic approaches to Doppler diagnostics of perinatal centralization of blood circulation in fetal growth restriction syndrome]. *Prakticheskaya meditsina — Practical Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 21–27. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-2-21-27> (In Russian)

Udoenko, A. A., Shestakova, V. N., Sosin, D. V. et al. (2024) Otsenka osnovnykh pokazatelej, poluchennykh pri pomoshchi dispersionnogo kartirovaniya elektrokardiogrammy skringovoj sistemy "Kardiovizor" u vospitannikov uchrezhdenij sotsial'noj sfey dlya nesovershennoletnikh mladshogo shkol'nogo vozrasta, perenesshikh khronicheskuyu gipoksiyu v antenatal'nom periode [Evaluation of the main indicators obtained using dispersion mapping of the electrocardiogram of the screening system "Cardiovisor" in pupils of social institutions for minors of primary school age who have suffered chronic fetal hypoxia in the antenatal period]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii — Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*, vol. 23, no. 2, pp. 140–147. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2024.2.18> (In Russian)



УДК 612.85.01

EDN DBPZKT

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-321-328>

Об упорядоченности временной структуры спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры мыши

Г. Д. Хорунжий ¹, М. А. Егорова ¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44

Сведения об авторах

Глеб Дмитриевич Хорунжий, SPIN-код: 4627-3646, Scopus AuthorID: 55376795700, ResearcherID: AAM-4890-2020, ORCID: 0000-0002-2650-5619, e-mail: khorunzhii.gd@gmail.com

Марина Александровна Егорова, SPIN-код: 3883-2885, Scopus AuthorID: 57216641258, ResearcherID: AAN-5197-2020, ORCID: 0000-0002-2650-5619, e-mail: ema6913@yandex.ru

Для цитирования: Хорунжий, Г. Д., Егорова, М. А. (2025) Об упорядоченности временной структуры спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры мыши. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 321–328. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-321-328> EDN DBPZKT

Получена 28 ноября 2025; прошла рецензирование 9 декабря 2025; принята 17 декабря 2025.

Финансирование: Работа выполнена за счёт средств федерального бюджета по государственному заданию № 075-00263-25-00.

Права: © Г. Д. Хорунжий, М. А. Егорова (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Аннотация. В работе проанализированы временные параметры спонтанной (фоновой) активности одиночных нейронов первичной слуховой коры мышей, отражающие характер распределения фоновых импульсов во времени. У всех исследованных нейронов слуховой коры нами зарегистрирована высокая, упорядоченная во времени спонтанная активность. Данная временная упорядоченность проявлялась в том, что спонтанные импульсы каждого нейрона формировали пачки из 4–9 спайков. Частота генерации нейронами первичной слуховой коры мыши пачек спонтанных импульсов составляла от 6 до 16 Гц и соответствовала альфа-диапазону частот суммарной ритмической активности неокортекса. Отдельные пачки спонтанной активности у большинства нейронов формировали более крупные временные паттерны, условно обозначенные нами как «гиперпачки». Анализ вариабельности и периодичности временных паттернов спонтанной активности корковых слуховых нейронов в течение периода регистрации выявил признаки периодического процесса, что, очевидно, имеет большое значение в свете участия фоновой импульсации одиночных нейронов в установлении в слуховой коре баланса процессов возбуждения и торможения, оптимального для развития её реакции на звуковой сигнал. Обсуждается возможная роль временных паттернов спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры как основы для суммарной ритмической активности неокортекса.

Ключевые слова: домовая мышь, слуховая кора, одиночные нейроны, спонтанная активность, временные паттерны

On the ordered temporal structure of spontaneous activity in single neurons of the mouse auditory cortex

G. D. Khorunzhii^{✉1}, M. A. Egorova¹

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 44 Toreza Ave., Saint Petersburg 194223, Russia

Authors

Gleb D. Khorunzhii, SPIN: 4627-3646, Scopus AuthorID: 55376795700, ResearcherID: AAM-4890-2020, ORCID: 0000-0002-2650-5619, e-mail: khorunzhii.gd@gmail.com

Marina A. Egorova, SPIN: 3883-2885, Scopus AuthorID: 57216641258, ResearcherID: AAN-5197-2020, ORCID: 0000-0002-2650-5619, e-mail: ema6913@yandex.ru

For citation: Khorunzhii, G. D., Egorova, M. A. (2025) On the ordered temporal structure of spontaneous activity in single neurons of the mouse auditory cortex. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 321–328. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-321-328> EDN DBPZKT

Received 28 November 2025; reviewed 9 December 2025; accepted 17 December 2025.

Funding: This study was supported by the federal budget of the Russian Federation (state assignment No. 075-00263-25-00).

Copyright: © G. D. Khorunzhii, M. A. Egorova (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. We analyzed the temporal structure of spontaneous spiking activity in single neurons of the mouse primary auditory cortex, focusing on the distribution of spikes over time. Recordings from all studied neurons revealed highly ordered spontaneous activity. This ordering manifested as spontaneous spikes organized into bursts of 4–9 spikes. The frequency of these spontaneous bursts ranged from 6 to 16 Hz, corresponding to the alpha frequency range of neocortical rhythmic activity. In most neurons, individual bursts further grouped into larger temporal patterns, which we term ‘hyperbursts’. Analysis of the variability and periodicity of these spontaneous discharge patterns revealed evidence of a periodic process. This periodicity may be significant given the role of spontaneous firing in establishing the excitatory-inhibitory balance within the auditory cortex, which is fundamental for shaping its response to sound. The article discusses the potential role of temporal structure in single-neuron spontaneous activity as a possible substrate for macroscopic neocortical rhythms.

Keywords: house mouse, auditory cortex, single neurons, spontaneous activity, temporal patterns

Введение

Хорошо известно, что высокая спонтанная (фоновая) активность является характерной особенностью нейронов слуховой области коры млекопитающих (Egorova 2005; Luczak et al. 2009; Sakata, Harris 2012), отличающей корковый уровень слуховой системы от стволового. В ранее выполненных работах показана временная упорядоченность спонтанных импульсов одиночных нейронов первичной слуховой коры (Egorova 2005), а также обоснована её роль в формировании функционального шаблона синхронизации процессов возбуждения и торможения в кортикоталамических нейронных сетях (Molnár et al. 2020). В экспериментах на трансгенных мышах — генетических моделях острой сенсо-невральной тугоухости — показано, что обширные функциональные изменения в слуховых центрах мозга таких животных сопряжены с нарушением нормальных временных

паттернов спонтанной активности нейронов этих центров (Kersbergen et al. 2022).

Тем не менее влияние фоновой импульсации одиночных слуховых нейронов на осуществляемую ими обработку звуковой информации остаётся не вполне понятным. Лишь в единичных работах исследуются её свойства (Bibikov 2013; Bibikov et al. 2019), в то время как основное внимание авторы уделяют изучению суммарной активности корковых слуховых нейронов (Luczak et al. 2009; Molnár et al. 2020; Sakata, Harris 2012). На сегодняшний день остаются мало исследованными как собственно свойства спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры, так и её роль в формировании особенностей ответов на звуковые сигналы и вклад в возникновение суммарных фоновых потенциалов слуховой коры.

Таким образом, настоящее исследование направлено на выявление особенностей временной структуры спонтанной активности одиночных

нейронов первичной слуховой коры мыши, потенциально значимых для анализа звуковых сигналов.

Методы исследования

Как показано в классическом морфофункциональном исследовании слуховой области коры доменной мыши (Stiebler et al. 1997), в её состав входят три первичных поля — первичное слуховое (AI), переднее слуховое (AAF) и ультразвуковое поле (UF). В настоящей работе выполняли внеклеточную электрофизиологическую регистрацию активности одиночных нейронов полей AI и AAF у 25 доменных мышей (*Mus musculus*, самок гибридов линии NMRI и диких мышей) в возрасте двух-трех месяцев. В экспериментах мыши находились в состоянии лёгкой анестезии, поддерживаемой внутривенными инъекциями смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0,1 мг/кг) каждые 30–45 минут.

Покрытые изолирующим лаком вольфрамовые электроды (сопротивление кончика 3–8 Мом) погружали в участок височной коры левого полушария, у мыши соответствующий расположению первичной слуховой коры (Stiebler et al. 1997). Ввиду индивидуальных различий в расположении полей AI и AAF у доменных мышей для точного определения их границ у каждого животного слуховую кору картировали с шагом 200–500 мкм вдоль rostro-каудальной оси и 100–300 мкм вдоль dorso-ventральной оси. Основным критерием при локализации полей коры была тонотопическая организация с градиентом частот по rostro-каудальной оси, исследованная в работе (Stiebler et al. 1997). В поле AI характеристические частоты (ХЧ) нейронов убывали в rostro-каудальном направлении, в поле AAF порядок частот инвертировался, и они возрастали в rostro-каудальном направлении. Присутствие нейронов с ХЧ, превышающими 40 кГц, не представленными в полях AI и AAF, служило критерием локализации поля UF. Регистрацию производили на глубине 300–600 мкм, т. е. от III–V слоев коры.

Регистрации спонтанной активности каждого исследованного нейрона предшествовало получение его ответа на поисковый звуковой сигнал и определение его ХЧ. Для этого экспериментальному животному предъявляли одиночные звуковые тоны длительностью 100 мс, временем нарастания и спада 5 мс и межимпульсным интервалом 900 мс. Аналоговый генератор звука FG1617 производил непрерывный

тональный сигнал, после чего из него вырезали импульсы с указанной выше длительностью, крутизной склонов и частотой повторения при помощи специально изготовленного формирователя импульсов. Амплитуду тональных посылок регулировали, используя аттенюатор. Звуки в диапазоне частот 1–30 кГц излучали с помощью электродинамического излучателя, в диапазоне 12–75 кГц — с помощью электростатического излучателя (Egorova et al. 2001). Неравномерность частотной характеристики электродинамического излучателя составляла +/- 6,5 дБ на частотах 1–30 кГц, электростатического — +/- 2 дБ в диапазоне частот 12–90 кГц. Излучатели располагали под углом 45° к сагитальной плоскости на расстоянии 60 см от уха животного, контралатеральной стороне регистрации. Уровни звукового давления сигналов (УЗД, дБ относительно 20 мкПа) измеряли в точке расположения ушной раковины мыши с помощью системы Брюль & Кьер: 6,5 мм микрофона 4135, предусилителя 2633 и измерительного усилителя 2606. При максимальных значениях используемых сигналов (90 дБ УЗД) уровень основной частоты на 35–50 дБ превышал уровень продуктов нелинейных искажений.

После обнаружения и определения ХЧ нейрона приступали непосредственно к регистрации его спонтанной активности в течение 15 мин в условиях отсутствия звукового сигнала. Регистрируемую активность нейрона усиливали в 10 000 раз при помощи усилителя биопотенциалов (DAM 80) и параллельно подавали на расположенный вне камеры громкоговоритель, осциллограф (Tektronix 5A14N) и оконный дискриминатор (WPI 120) для дальнейшей оцифровки при помощи специализированного интерфейса (CED 1401 Plus). Выведение регистрируемой активности на вход осциллографа обеспечивало постоянный визуальный контроль её характеристик (в т. ч. частоты сердечных сокращений) и позволяло оценивать глубину анестезии в ходе эксперимента.

Первичную обработку полученных данных проводили, пользуясь возможностями программного обеспечения CED — Spike2, позволявшими оценить у исследуемого нейрона количество пачек спонтанных импульсов, долю импульсов, организованных в пачки, среднее количество спайков в пачке, средние значения межимпульсного интервала в пачках и паузы между соседними пачками, а также среднюю частоту импульсации в пачках. После этого для каждого нейрона вычисляли фактическую и пуассоновскую вероятности возникновения наблюдаемых временных паттернов, а также

оценивали их вариабельность/постоянство путём расчёта фактора Фано. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного пакета STATISTICA 10. В ходе работы были получены и проанализированы характеристики спонтанной активности 40 нейронов поля AI и 23 нейронов поля ААФ. Кроме того, в ходе экспериментов мы зарегистрировали спонтанную активность девяти нейронов поля UF, но, в силу малой выборки, результаты анализа её свойств не представлены в настоящем исследовании.

Результаты исследования

У всех нейронов обнаружена упорядоченная временная структура фоновой импульсации, которая проявлялась в группировке спонтанных спайков в пачки из четырёх — девяти импульсов у разных нейронов (рис. 1а, б). При идентификации пачек импульсов мы воспользовались способом оценки пачечной структуры спонтанной активности, согласно которому в качестве единичной пачки рассматривают серию из двух или более межимпульсных интервалов (длительность каждого из них — менее половины средней длительности интервала по всей реализации), ограниченную в начале и в конце единичными интервалами с длительностью, по меньшей мере, в полтора раза больше среднего значения (Vibikov 2013). Определённые в соответствии с этим

критерием пачки спонтанных спайков, зарегистрированные нами, были короткими (длительностью до нескольких десятков миллисекунд) разрядами с внутренними межимпульсными интервалами не более 40 мс, при интервалах между соседними пачками, превышающими длительность пачки (рис. 1а, б).

Число спайков в пачках отличалось не только у различных нейронов, но и в пределах двух-трёх импульсов между разными пачками одного и того же нейрона. Оценка вариабельности числа импульсов в пачках, выполненная для каждого нейрона, показала, что у 49% исследованных нейронов она не превышала одного спайка, а у 68% нейронов — двух. У 72% исследованных нейронов значения межимпульсного интервала в пачках составляли 2–20 мс. Пауза между соседними пачками у 80% исследованных нейронов составляла не более двух секунд. Нейроны генерировали пачки спонтанных разрядов с частотой 6–16 Гц. Пачки, как правило, группировались в более продолжительные временные паттерны длительностью до нескольких секунд, состоящие в среднем из 9–10 пачек, которые мы условно назвали «гиперпачками» (рис. 1а, б). «Гиперпачки» присутствовали в спонтанной активности 70% нейронов поля AI и 72% нейронов поля ААФ. У таких нейронов «гиперпачки» содержали почти 94% пачек импульсов. Пауза между соседними «гиперпачками» у разных нейронов составляла 4–20 с (рис. 1а, б).

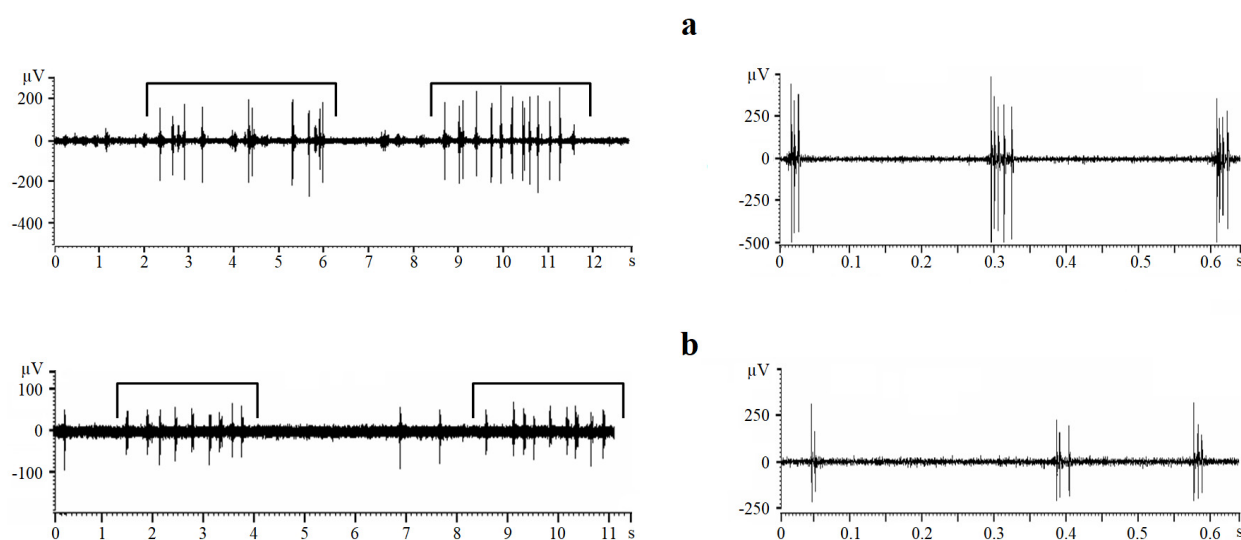


Рис. 1. Осциллограммы упорядоченной во времени спонтанной активности, типичной для одиночных нейронов первичного слухового поля AI (а) и переднего слухового поля ААФ (б), отражающие присутствие в ней «гиперпачек» (слева, выделены квадратными скобками) и внутреннюю структуру «гиперпачек» (справа)

Fig. 1. Oscillograms of temporally ordered spontaneous activity. Recordings are typical for neurons in the primary auditory field (AI, a) and the anterior auditory field (AAF, b), illustrating 'hyperbursts' (left, indicated by square brackets) and the internal structure of a 'hyperburst' (right)

При этом нейроны полей А1 и ААФ значительно не различались между собой по особенностям временных паттернов их спонтанной активности (тест Манна — Уитни, $p > 0,5$).

Фактическая вероятность упорядоченного временного распределения фоновых импульсов исследуемого нейрона, таким образом, оказалась близка к единице. В свою очередь, вероятность случайной генерации соответствующих временных паттернов спонтанной активности, описываемая распределением Пуассона, которую мы вычислили для исследованных нейронов, не превышала $1,06 \cdot 10^{-8}$ для пачек импульсов и $1,2 \cdot 10^{-7}$ — для «гиперпачек».

Для понимания возможного значения временной упорядоченности спонтанной активности исследованных нейронов для анализа звуковой информации необходимо знать, насколько эти временные паттерны стабильны и подчиняется ли их формирование каким-либо закономерностям.

В этой связи для 59 нейронов мы вычисляли так называемый фактор Фано, представляющий собой отношение дисперсии числа спонтанных спайков нейрона, наблюдаемых на данном временном интервале, к их среднему числу на этом же интервале (Bibikov 2013; Bibikov et al. 2019). Значения фактора Фано меньше 1,0, следовательно, соответствуют высокому постоянству временной структуры импульсной активности

нейрона и свидетельствуют о её стабильности. Полученные нами значения фактора Фано у исследованных нейронов полей А1 и ААФ занимали диапазон 0,05–21,2 (рис. 2, 3). У 68% исследованных нейронов они не превышали 1,0, указывая на высокую стабильность внутренней временной структуры пачек спонтанных импульсов у этих нейронов (рис. 2). Более 90% их фоновых импульсов были организованы в пачки (рис. 3).

У нейронов, для которых были получены значения фактора Фано, превышающие 1, в свою очередь, наблюдалось снижение доли импульсов в пачках и, соответственно, большая вариабельность временной структуры спонтанной активности (рис. 3). Регрессионный анализ по всей выборке подтвердил достоверную обратную взаимосвязь значений фактора Фано, полученных нами для нейронов слуховой коры мыши, и доли спонтанных импульсов, организованных у данного нейрона в пачки ($p < 0,01$) (рис. 3). Эта взаимосвязь была единственной обнаруженной нами статистически значимой корреляцией фактора Фано и свойств временных паттернов спонтанной активности нейронов. Взаимосвязь значений фактора Фано с такими показателями, как среднее количество импульсов в пачке, средний межимпульсный интервал в пачке и средняя величина паузы между соседними пачками, была недостоверна ($p > 0,5$).

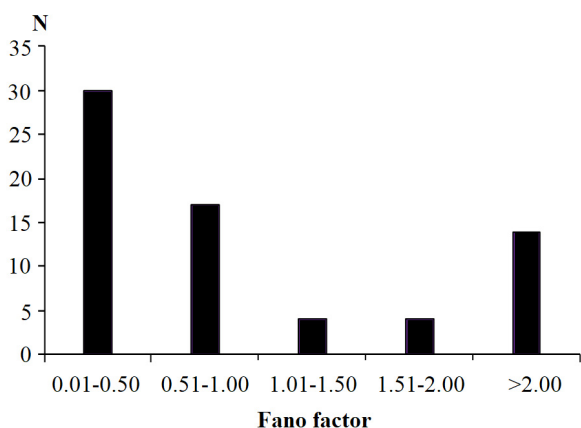


Рис. 2. Распределение числа нейронов первичной слуховой коры мыши в зависимости от значения фактора Фано. N — число нейронов

Fig. 2. Distribution of mouse primary auditory cortex neurons depending on the Fano factor value. N is the number of neurons

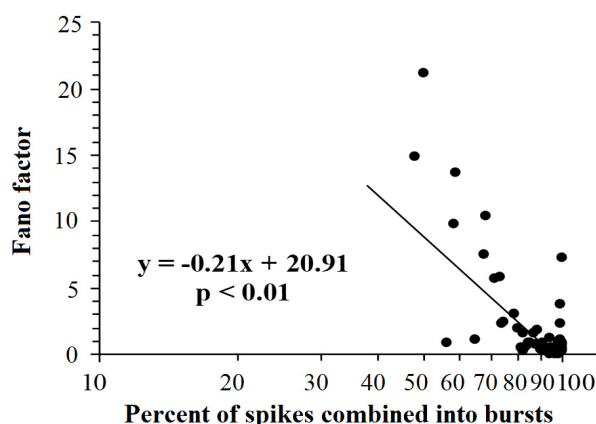


Рис. 3. Распределение значений фактора Фано, вычисленных для исследованных нейронов в зависимости от доли спонтанных импульсов, объединённых в пачки. Линия на графике соответствует приведённому рядом уравнению регрессии, $n = 59$

Fig. 3. Distribution of the Fano factor values calculated for the studied neurons depending on the percentage of spontaneous spikes incorporated into bursts. The line represents the regression equation shown, $n = 59$

Обсуждение результатов

Результаты представленной работы позволяют утверждать, что пачечная временная организация является общим свойством фоновой импульсации нейронов первичных полей слуховой коры мыши. Временная структура спонтанной активности корковых слуховых нейронов в наших условиях, по-видимому, стабильна, на что указывает выявленная отрицательная корреляция значений фактора Фано и доли импульсов в пачках. Эти данные согласуются с результатами систематического исследования характеристик фоновой импульсации одиночных нейронов полукруглого турса среднего мозга (*togus semicircularis*) травяной лягушки, авторы которого сообщают об отрицательной связи пачковости с фактором Фано (Bibikov 2013; Bibikov et al. 2019).

Можно предположить, что упорядоченная временная структура спонтанной активности нейронов слуховой коры является не случайным феноменом, а возникает в тесной взаимосвязи с процессами кортикальной обработки внешних звуковых сигналов. Сопоставление наших данных с результатами работ, выполненных ранее на уровне слуховых центров ствола мозга (в том числе у амфибий, для которых слуховой центр среднего мозга является высшим центром слуха) и выявивших отсутствие упорядоченности временной структуры спонтанной активности образующих их нейронов (Bibikov 2013; Bibikov et al. 2019; Pedemonte et al., 1997; Willott et al. 1988), также позволяет утверждать, что такие временные паттерны специфичны именно для коркового уровня слуховой системы.

В исследованиях суммарной фоновой активности нейронов слуховой коры крысы (Luczak et al. 2009) и мыши (Sakata, Harris 2012) выявлены две сменяющие друг друга фазы — активации (upstate) и понижения частоты спонтанной импульсации (downstate). Авторами этих работ отмечено сходство временной структуры обнаруженной ими фазы активации в спонтанной активности нейронов слуховой коры с временными паттернами их ответов на звук, что позволило предположить вклад фоновой импульсации в обеспечение оптимального соотношения процессов возбуждения и торможения в слуховой коре, облегчающего развитие ответа на предстоящий звуковой сигнал (Molnár et al. 2020). Возможно, «гиперпачки» в спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры, обнаруженные нами, соответствуют фазе активации, описанной в исследованиях их суммарной фоновой активности.

Ещё одним важным аспектом, привлекающим внимание исследователей, является взаимосвязь спонтанной активности одиночных сенсорных нейронов с процессами морфологического и функционального созревания сенсорных систем (Luhmann, Khazipov 2018; Molnár et al. 2020; Zucca et al. 2024). Известно, что в слуховой системе мыши синхронизованная спонтанная активность появляется у нейронов спирального ганглия улитки ещё в период созревания слуховой функции и в течение первых недель после рождения распространяется в восходящем слуховом пути от кортиева органа до слуховой коры (Babola et al. 2018; Zucca et al. 2024). При этом распространение спонтанной активности в нейронных сетях слуховых центров, включая первичную слуховую кору, совпадает с будущей тонотопической организацией этих центров, устанавливающейся после появления у локализованных в них нейронов вызванной звуком активности (Babola et al. 2018). По мере совершенствования в онтогенезе корковых нейронных сетей и в связи с активацией процессов обработки внешних сенсорных сигналов синхронизация спонтанной импульсации нейронов слуховой коры снижается (Leighton, Lohmann 2016). Тем не менее недавно получены данные о том, что в слуховой коре мыши группы нейронов, реагирующих на один и тот же звуковой сигнал, поддерживают более высокую коррелированную спонтанную активность на протяжении всего развития даже после того, как нейронные сети достигают анатомической и функциональной организации, подобной взрослой (Zucca et al. 2024). Это, по мнению авторов, указывает на то, что, хотя общая кортикальная сеть становится менее синхронизованной, нейроны, участвующие в обработке определённых характеристик звука, сохраняют более высокую синхронизацию активности, в том числе и фоновой (Zucca et al. 2024). Таким образом, очевидно, что в слуховой коре существуют внутренние механизмы, поддерживающие временную упорядоченность спонтанной импульсации нейронов в зависимости от специфики развития их реакций на звук, отражением чего, по-видимому, являются наблюдаемые нами временные паттерны.

Как мы наблюдали в представленном исследовании, у наркотизированных мышей нейроны первичной слуховой коры генерировали пачки спонтанных спайков с частотой, которая в целом соответствовала альфа-диапазону частот суммарной ритмической активности мозга (8–12 Гц) (McGill et al. 2025).

Немаловажным представляется факт, что все приведённые выше нейрофизиологические

исследования спонтанной активности у млекопитающих выполнялись в условиях анестезии. Вместе с тем хорошо известно, что при переходе в состояние активного бодрствования у человека и животных происходит десинхронизация альфа-активности и повышение мощности более высокочастотного бета-ритма (Laufs et al. 2006). Результаты представленного исследования позволяют поставить вопрос о роли пачечной временной структуры спонтанной активности одиночных нейронов слуховой коры как основы для височного «слухового» альфа-ритма. Таким образом, задачей будущих исследовательских работ, очевидно, является определение степени участия спонтанной активности нейронов слуховой коры в формировании суммарных биоэлектрических ритмов бодрствующего неокортекса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Все процедуры, выполненные в настоящем исследовании с участием экспериментальных животных (мышей), соответствовали этическим

стандартам, утверждённым правовыми актами России, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике ИЭФБ РАН (Протокол № 1-2 от 26.01.2023 г.).

Ethics Approval

All the study procedures involving experimental animals (mice) complied with the ethical standards of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and the recommendations of the Commission on Bioethics (Protocol no. 1-2, 26 January 2023) of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences.

Вклад авторов

а. Хорунжий Глеб Дмитриевич — проведение экспериментов, первичная обработка и анализ данных, написание текста статьи, подготовка рисунков;

б. Егорова Марина Александровна — планирование исследования, проведение экспериментов, анализ и обсуждение результатов, редактирование текста статьи и рисунков.

Author Contributions

a. Gleb D. Khorunzhii — experimental work, data analysis, manuscript writing, visualization;

b. Marina A. Egorova — conceptualization, experimental work, discussion, editing.

References

- Babola, T. A., Li, S., Gribizis, A. et al. (2018) Homeostatic control of spontaneous activity in the developing auditory system. *Neuron*, vol. 99, no. 3, pp. 511–524. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.004> (In English)
- Bibikov, N. G. (2013) On the existence of spontaneous neuronal bursting activity at the periphery of the amphibian auditory pathway. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 49, pp. 579–591. <https://doi.org/10.1134/S0022093013060054> (In English)
- Bibikov, N. G., Makushevich, I. V., Dymov, A. B. (2019) The fractal features of the background activity of neurons in the auditory center of the frog midbrain. *Biophysics*, vol. 64, pp. 400–409. <https://doi.org/10.1134/S0006350919030047> (In English)
- Egorova, M. A. (2005) Frequency selectivity of neurons of the primary auditory field (A1) and anterior auditory field (AAF) in the auditory cortex of the house mouse (*Mus musculus*). *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 41, no. 4, pp. 476–480. <https://doi.org/10.1007/s10893-005-0085-4> (In English)
- Egorova, M., Ehret, G., Vartanian, I., Esser, K. H. (2001) Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus. I. Threshold and tuning characteristics. *Experimental Brain Research*, vol. 140, no. 2, pp. 145–161. <https://doi.org/10.1007/s002210100786> (In English)
- Kersbergen, C. J., Babola, T. A., Rock, J., Bergles, D. E. (2022) Developmental spontaneous activity promotes formation of sensory domains, frequency tuning and proper gain in central auditory circuits. *Cell Reports*, vol. 41, no. 7, article 111649. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7195670> (In English)
- Laufs, H., Holt, J. L., Elfont, R. et al. (2006) Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1408–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.002> (In English)
- Leighton, A. H., Lohmann, C. (2016) The wiring of developing sensory circuits—from patterned spontaneous activity to synaptic plasticity mechanisms. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 10, article 71. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00071> (In English)

- Luczak, A., Barthó, P., Harris, K. D. (2009) Spontaneous events outline the realm of possible sensory responses in neocortical populations. *Neuron*, vol. 62, no. 3, pp. 413–425. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.014> (In English)
- Luhmann, H. J., Khazipov, R. (2018) Neuronal activity patterns in the developing barrel cortex. *Neuroscience*, vol. 368, pp. 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.025> (In English)
- McGill, S. H., Xin, Q., Yadav, T. et al. (2025) Auditory sensory processing induces cortical and thalamic event-related desynchronization in the mouse. *PLoS One*, vol. 20, no. 10, article e0334293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0334293> (In English)
- Molnár, Z., Luhmann, H. J., Kanold, P. O. (2020) Transient cortical circuits match spontaneous and sensory-driven activity during development. *Science*, vol. 370, no. 6514, article eabb2153. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb2153> (In English)
- Pedemonte, M., Torterolo, P., Velluti, R. A. (1997) In vivo intracellular characteristics of inferior colliculus neurons in guinea pigs. *Brain Research*, vol. 759, no. 1, pp. 24–31. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00123-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00123-6) (In English)
- Sakata, S., Harris, K. D. (2012) Laminar-dependent effects of cortical state on auditory cortical spontaneous activity. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 6, article 109. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00109> (In English)
- Stiebler, I., Neulist, R., Fichtel, I., Ehret, G. (1997) The auditory cortex of the house mouse: Left-right differences, tonotopic organization and quantitative analysis of frequency representation. *Journal of Comparative Physiology A*, vol. 181, no. 6, pp. 559–571. <https://doi.org/10.1007/s003590050140> (In English)
- Willott, J. F., Parham, K., Hunter, K. P. (1988) Response properties of inferior colliculus neurons in middle-aged C57BL/6J mice with presbycusis. *Hearing Research*, vol. 37, no. 1, pp. 15–27. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(88\)90074-3](https://doi.org/10.1016/0378-5955(88)90074-3) (In English)
- Zucca, S., La Rosa, C., Fellin, T. et al. (2024) Developmental encoding of natural sounds in the mouse auditory cortex. *Cerebral Cortex*, vol. 34, no. 11, article bhae438. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae438> (In English)



УДК 57.085.23

EDN EVSPJT

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-329-337>

Стимулирующее влияние пептидов на органы дыхательной системы крыс

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

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

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

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

Сведения об авторах

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

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

Екатерина Сергеевна Егозова, ORCID: [0000-0002-0055-3778](#), e-mail: ekaterina_egozova@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

Для цитирования: Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С., Никитина, Е. А. (2025) Стимулирующее влияние пептидов на органы дыхательной системы крыс. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 329–337. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-329-337> EDN EVSPJT

Получена 19 ноября 2025; прошла рецензирование 24 ноября 2025; принята 25 ноября 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, П. Н. Иванова, Е. С. Егозова, Е. А. Никитина (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Одной из актуальных задач современной физиологии и медицины является исследование биологически активных веществ, которые могут усиливать клеточные процессы пролиферации в различных органах позвоночных, прежде всего человека. Пролиферация, обеспечивающая восстановление и поддержание тканей, критически важна для органов дыхательной системы, в том числе для регенерации слизистой оболочки дыхательных путей после повреждений, таких как воспаление или травмы, и для обновления клеточного состава, необходимого для нормального функционирования дыхательной системы. Учитывая ключевую роль дыхательной системы в жизнеобеспечении организма и её уязвимость перед различными факторами, актуальна разработка новых средств поддержки. Пептидная терапия является перспективным и активно развивающимся направлением, нацеленным на восстановление функций органов дыхания на клеточном уровне. Целью исследования было выявление действия коротких пептидов на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей органов дыхательной системы — лёгких, бронхиальной артерии, бронхах крыс. Установлено, что тетрапептид Ala-Asp-Glu-Arg и трипептид Lys-Glu-Asp стимулируют клеточную пролиферацию всех исследованных органов. Трипептид Ala-Glu-Asp приводит к увеличению индекса площади в культуре ткани бронхов и лёгких, а Glu-Asp-Gly — только в культуре ткани лёгких. Эти данные создают базу для целенаправленной разработки новых лекарственных препаратов, приводящих к восстановлению функций органов дыхательной системы.

Ключевые слова: клеточная пролиферация, короткие пептиды, органотипическая культура тканей, лёгкие, бронхи, бронхиальная артерия

Stimulatory effect of peptides on the rat respiratory system

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

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

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

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

Authors

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

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

Ekaterina S. Egozova, ORCID: 0000-0002-0055-3778, e-mail: ekaterina_egozova@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

For citation: Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2025) Stimulating effect of peptides on the respiratory system of rats. *Integrative Physiology*, vol.6, no.3, pp. 329–337. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-329-337> EDN EVSPJT

Received 19 November 2025; reviewed 24 November 2025; accepted 25 November 2025.

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

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

Abstract. A central objective in modern physiology and medicine is the identification of biologically active substances capable of enhancing cellular proliferation in vertebrate organs, including those of humans. Proliferation is essential for tissue repair and homeostasis — processes critical to the respiratory system. These include the regeneration of the airway epithelium following injury or inflammation and the continual cellular turnover required for normal pulmonary function. Given the respiratory system's vital role and its susceptibility to damage, developing novel supportive therapies is of significant importance. Peptide-based therapy represents a promising approach for restoring respiratory function at the cellular level. This study aimed to characterize the effects of short peptides on cell proliferation within organotypic cultures of the rat respiratory system, specifically lung, bronchial artery, and bronchial tissues. The tetrapeptide Ala-Asp-Glu-Arg and the tripeptide Lys-Glu-Asp were found to stimulate cellular proliferation in all the examined tissues. The tripeptide Ala-Glu-Asp increased the proliferative area index in bronchial and lung tissue cultures, whereas Glu-Asp-Gly exerted this effect only in lung tissue culture. These findings provide a foundation for the targeted development of novel therapeutics aimed at restoring respiratory system function.

Keywords: cell proliferation, short peptides, organotypic tissue culture, lungs, bronchi, bronchial artery

Введение

Актуальной проблемой биологии и медицины является проблема регуляции физиологических функций различных органов млекопитающих, прежде всего человека. Регуляторные механизмы возникли в процессе эволюции в результате различных биохимических реакций, после этого возникла гормональная и нервная регуляция жизнедеятельности органов и их систем, в том числе органов дыхательной системы.

Патологии дыхательной системы крайне распространены и входят в пятёрку основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Особое место занимают хронические заболевания, такие как астма и хроническая об-

структивная болезнь лёгких (ХОБЛ). В России по итогам 2023 года по данным Министерства здравоохранения общая заболеваемость населения болезнями органов дыхания составила более 59,8 млн человек (409 случаев на 1000 человек) (Горобцов 2024). Также широкое распространение имеют инфекционные заболевания, например грипп и пневмония. Заболеваемость гриппом в России в 2023 году составила 244,9 тыс. человек (Горобцов 2024). В России на сегодняшний день наблюдается рост заболеваемости внебольничной пневмонией. Внебольничная пневмония часто развивается как осложнение после вирусной инфекции или при бактериальной инвазии. Наиболее тяжело болезнь протекает у пожилых людей и у лиц с сопутствующими патологиями. Своевременная

диагностика и корректно подобранная терапия позволяют предотвратить дальнейшее ухудшение функции лёгких и улучшить качество жизни пациентов. В этой связи крайне актуальным направлением исследований является поиск биологически активных веществ, улучшающих работу дыхательной системы.

Для исследования биологически активных веществ одним из наиболее демонстративных и быстрых методов является методика органотипического культивирования различных тканей (Ivanova et al. 2018). В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии была разработана технология выделения из тканей различных органов телят полипептидных комплексов (ППК), оказывающих стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию в органотипической культуре тканей экспериментальных животных. В свою очередь, из ППК возможно выделение содержащихся в них коротких пептидов, обладающих такой же активностью (Журкович и др. 2020; Хавинсон и др. 2013).

Целью представленного исследования было выявление методом органотипического культивирования действия коротких пептидов — тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg и трипептидов Lys-Glu-Arg, Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp, Lys-Glu-Asp — на клеточную пролиферацию тканей органов дыхательной системы крыс.

Материалы и методы

Проведено органотипическое культивирование тканей лёгких, бронхов, бронхиальной артерии 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. Культивировали ткани трёхмесячных крыс массой 200 г.

В экспериментах использовано 230 эксплантатов лёгких, 200 эксплантатов бронхов и 210 эксплантатов бронхиальной артерии крыс. Для выделения и препарирования ткани использовали бинокулярный стереоскопический микроскоп МБС-10. Взятие и препаровку материала проводили в стерильных условиях с помощью набора инструментов для глазной хирургии. Отпрепарированные фрагменты тканей крыс разделяли на более мелкие части размером около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизинным покрытием дна. В каждую чашку помещали 18–20 эксплантатов на расстоянии 3 мм друг от друга. Для прикрепления

эксплантатов к подложке герметически закрытые чашки Петри помещали в термостат при температуре 36,8 °C на 30 мин и заливали 3 мл питательной среды. Используемая культуральная среда (рН = 7,2) содержала 35% раствора Хенкса, 35% среды Игла, 25% фетальной сыворотки телёнка, глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ЕД/мл), гентамицин (100 ЕД/мл).

Исследовали влияние на лёгкие, бронхи и бронхиальную артерию в культуре ткани крыс коротких пептидов — тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg и трипептидов Lys-Glu-Arg, Glu-Asp-Gly, Ala-Glu-Asp, Lys-Glu-Asp. 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 трёх суток.

Рост эксплантатов ткани в органотипической культуре исследовали прижизненно с помощью фазово-контрастного микроскопа. Количественную оценку влияния исследуемых препаратов осуществляли посредством морфометрического метода с использованием пакета программ «PhotoM 1.2». Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади всего эксплантата, включая периферическую зону роста, к площади центральной зоны. За условную единицу площади принимали квадрат окуляр-сетки микроскопа (сторона квадрата при увеличении 3,5 × 10 составляла 150 мкм). Значения ИП выражали в процентах по сравнению со значениями ИП контрольных эксплантатов, которые принимали за 100%. Для оценки достоверности различий ИП контрольных и экспериментальных образцов применяли t-критерий Стьюдента (p < 0,05). Статистическую обработку производили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро — Уилка.

Результаты и обсуждение

В культуре ткани лёгких крыс ИП статистически достоверно увеличивался по сравнению с контролем при действии следующих пептидов: тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg — на 30%, трипептида Ala-Glu-Asp — на 25%, трипептида Lys-Glu-Asp — на 24% и трипептида Glu-Asp-Gly — на 21% (табл. 1). При этом значимых различий между изменением ИП при действии разных пептидов не выявлено.

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

Пептиды	ИП, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+30 ± 3*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+21 ± 3*
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+25 ± 4*

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

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

Peptides	AI, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+30 ± 3*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+21 ± 3*
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+25 ± 4*

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

В культуре ткани бронхов наблюдалось статистически достоверное увеличение ИП на 24% при действии трипептида Lys-Glu-Asp, на 20% — при действии Ala-Glu-Asp и на 28% — при действии тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg по сравнению с контролем (табл. 2). Отличия между изменением ИП при действии разных пептидов не являлись достоверными.

Наименьший стимулирующий эффект показан для культуры ткани бронхиальной артерии крыс. Достоверный рост ИП по сравнению с контролем отмечен только при действии тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg (на 31%) и трипептида Lys-Glu-Asp (на 23%) (табл. 3). Изменение ИП под влиянием три- и тетрапептида достоверно не отличалось.

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

Пептиды	ИП, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+28 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+20 ± 6*

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

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

Peptides	AI, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+28 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+24 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+5 ± 2
Ala-Glu-Asp	+20 ± 6*

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

Табл. 3. Влияние пептидов на индекс площади (ИП, %) эксплантатов бронхиальной артерии

Пептиды	ИП, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+31 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+23 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+7 ± 3
Ala-Glu-Asp	+2 ± 0,5

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

Table 3. Effect of peptides on the area index (AI, %) in bronchial artery explants

Peptides	AI, %
Ala-Asp-Glu-Arg	+31 ± 7*
Lys-Glu-Asp	+23 ± 5*
Glu-Asp-Gly	+3 ± 1
Lys-Glu-Arg	+7 ± 3
Ala-Glu-Asp	+2 ± 0.5

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

Таким образом, исследованный тетрапептид Ala-Asp-Glu-Arg стимулировал клеточную пролиферацию всех исследованных органов, как и трипептид Lys-Glu-Asp. Трипептид Ala-Glu-Asp приводил к увеличению ИП в культуре ткани бронхов и лёгких, а Glu-Asp-Gly — только в культуре ткани лёгких. Трипептид Lys-Glu-Arg оказался неактивен в отношении клеточной пролиферации исследуемых органов дыхательной системы крыс.

В предыдущих исследованиях показано стимулирующее влияние отдельных коротких пептидов на клеточную пролиферацию различных тканей крысы (Иванова и др. 2022; Чалисова и др. 2023b; 2024a; 2024b). В представленной здесь работе был сделан акцент на исследовании эффекта коротких пептидов на клеточную пролиферацию органов дыхательной системы.

Вполне закономерен в этом контексте наблюдаемый нами для трипептида Lys-Glu-Asp эффект стимуляции клеточной пролиферации в культуре тканей лёгких, бронхов и бронхиальной артерии крыс. Трипептид Lys-Glu-Asp (везуген) выделен из пептидного препарата сосудов Славинорм. Он стимулирует рост эксплантатов стенки периферической артерии крыс *in vitro* и способствует восстановлению микроциркуляции, укреплению стенок капилляров, повышая их резистентность и проницаемость (Хавинсон 2020). Данный трипептид достаточно активно влияет на клеточную пролиферацию различных тканей. Так, в исследовании Хавинсона с соав-

торами (2015) он стимулировал клеточную пролиферацию в культуре тканей подкорковых структур головного мозга, предстательной железы и печени, при этом наблюдалось угнетающее влияние для эксплантатов миокарда. Кроме того, добавление в культуральную среду везугена приводило к увеличению ИП в культуре ткани семенников и почек (Чалисова и др. 2023a), культуре клеток кожи (Voicikhovskaya et al. 2012), усилению пролиферации и ингибированию апоптоза в органотипических культурах клеток нейроиммуноэндокринной системы (Chalisoa et al. 2012). Нами недавно также показано, что он достоверно стимулирует пролиферацию сосудов крысы (Чалисова и др. 2024a). Очевидно, что добавление везугена, улучшающего микроциркуляцию, будет благотворно сказываться на пролиферации тканей с активным кровоснабжением, в том числе органов дыхательной системы, для которых микроциркуляция имеет критическое значение.

Данный пептид обладает вазопротекторным действием и эффективен для лечения атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний у людей пожилого возраста. Показано, что он нормализует экспрессию эндотелина-1, которая повышается при атеросклерозе и рестенозе (Козлов и др. 2016). Эндотелин-1 обладает бронхоконстрикторными свойствами, что может объяснять связь между повышением уровня сывороточного эндотелина-1 и дисфункцией дыхательных путей (Low et al. 2018).

Кроме того, он индуцирует экспрессию фактора роста соединительной ткани в фибробластах лёгких человека, являющегося ключевым медиатором фиброза дыхательных путей при астме (Hua et al. 2023). Также эндотелин-1 снижает уровень FGFR4, основного рецептора FGF19, обладающего антифибротическими свойствами не только в лёгких, но и в печени (Ghanem et al. 2024). Эти новые данные крайне интересны в сопоставлении с упомянутыми результатами Хавинсона с соавторами, согласно которым везуген стимулирует клеточную пролиферацию в культуре ткани печени (Хавинсон и др. 2015), что позволяет предположить защитный эффект везугена в отношении сверхэкспрессии эндотелина-1 как в дыхательной, так и в других системах органов.

Трипептид Ala-Glu-Asp выделен из пептидного препарата хрящей Хондролукс. Ранее показано усиление роста эксплантатов фрагментов хрящевой ткани проксимальной головки бедренной кости крыс *in vitro* (Рыжак и др. 2019), а также подкорковых структур головного мозга и миокарда (Хавинсон и др. 2015) под действием Ala-Glu-Asp. В культуре мезенхимальных стволовых клеток эмбрионального костного мозга человека он стимулирует экспрессию NFκB, играющего ключевую роль в регуляции иммунного ответа, воспаления, выживания клеток и их дифференцировки (Asharkin et al. 2020). В нашем исследовании он стимулировал пролиферацию в культуре ткани бронхов и легких, что вполне закономерно, так как хрящ является структурной основой крупных бронхов, обеспечивая поддержание просвета дыхательных путей, необходимого для непрерывного потока воздуха.

Трипептид Glu-Asp-Gly (хондуген) выделен из пептидного препарата бронхов Лангопепт. Он способствует восстановлению функциональной активности, регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов при различных патологиях и старении (Хавинсон 2020). В нашем исследовании он стимулировал пролиферацию в культуре ткани лёгких. Однако ранее выявлен его пролиферирующий эффект и на другие ткани: сосудов и мышц (Иванова и др. 2022), а также подкорковых структур головного мозга и поджелудочной железы (Хавинсон и др. 2015; Чалисова и др. 2023а). Также показано участие этого трипептида в регуляции экспрессии антиоксидантных и противовоспалительных белков (Khavinson et al. 2012), играющих ключевую роль в борьбе с вирусными инфекциями.

В этой связи перспективен поиск новых агентов, способствующих восстановлению функ-

ций органов дыхания не только на структурно-функциональном уровне, как три рассмотренных выше коротких пептида, но и задействуя различные сигнальные пути. Хотя в литературе недостаточно данных о действии трипептида Lys-Glu-Arg, изучение его возможных эффектов на дыхательную систему весьма интересно, так как последовательность Lys-Glu-Arg является собой сайт рестрикции гемагглютинаина вируса птичьего гриппа H7N9, представляющего серьёзную угрозу общественному здоровью (Landreth et al. 2020). Однако нам не удалось показать влияния данного трипептида на клеточную пролиферацию органов дыхательной системы крыс.

Аналогичным образом крайне недостаточно представлены в литературе исследования с использованием тетрапептида Ala-Asp-Glu-Arg. Тем не менее в нашей работе данный пептид продемонстрировал выраженный стимулирующий эффект на клеточную пролиферацию в культуре тканей лёгких, бронхов и бронхиальной артерии крыс, что позволяет говорить о перспективности дальнейших исследований.

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 (Хавинсон и др. 2013; Khavinson et al. 2022). Исследованные в культуре ткани 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 (Caputi et al. 2019). В связи с этим одним из научно обоснованных методов повышения продолжительности и качества жизни является применение пептидных биорегуляторов (Хавинсон 2020). В нашей работе выявлено, что короткие пептиды оказывают в культурах тканей органов дыхательной системы стимулирующее влияние на клеточную пролиферацию. Таким образом, появляется возможность при их использовании поддерживать функционирование органов дыхательной системы при различных патологических процессах, в том числе при сочетанной 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 утверждён 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,

Russian Academy of Sciences (No. 12/12, 12 December 2022).

Вклад авторов

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

Author Contributions

- a. Natalia I. Chalisova — experiment planning, manuscript writing;
- b. Polina N. Ivanova — experimental work, mathematical data processing;
- c. Ekaterina S. Egozova — experimental work, statistical data processing;
- d. Ekaterina A. Nikitina — experiment planning, discussion, manuscript writing.

Литература

- Горобцов, А. В. (2024) *Российский статистический ежегодник*. М.: Росстат, 633 с.
- 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., 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>
- Козлов, К. Л., Болотов, И. И., Линькова, Н. С. и др. (2016) Молекулярные аспекты активности вазопротекторного пептида КЕД при атеросклерозе и рестенозе. *Успехи геронтологии*, т. 29, № 4, с. 646–650.
- Рыжак, Г. А., Попович, И. Г., Хавинсон, В. Х. (2019) Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных). *Патогенез*, т. 17, № 2, с. 13–24. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.03.13-24>
- 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., 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., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Зависимость тканеспецифического действия пептидов от количества аминокислот, входящих в их состав. *Фундаментальные исследования*, № 2–3, с. 497–503.
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С. (2023a) Пролиферотропное действие сочетаний коротких пептидов и кодируемых аминокислот в органотипической культуре тканей различного генеза. *Молекулярная медицина*, т. 21, № 5, с. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-05-07>
- Чалисова, Н. И., Иванова, П. Н., Егозова, Е. С., Никитина, Е. А. (2023b) 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. (2024а) 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., Рыжак, Г. А., Никитина, Е. А., Рубинский, А. В. (2024б) Влияние сочетаний аминокислот и дипептидов на жизнеспособность культур тканей нервной и иммунной систем молодых и старых крыс. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 186–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195>
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
- 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>
- Chalisova, N. I., Lopatina, N. G., Kamishev, N. G. et al. (2012) Effect of tripeptide Lys-Glu-Asp on physiological activity of neuroimmunoendocrine system cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 153, no. 4, pp. 569–572. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1768-7>
- Ghanem, M., Justet, A., Jaillot, M. et al. (2024) Identification of FGFR4 as a regulator of myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 327, no. 6, pp. L818–L830. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00184.2023>
- Hua, H. S., Wen, H. C., Lee, H. S. et al. (2023) Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts by disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 corepressor complex. *Journal of Biomedical Science*, vol. 30, no. 1, article 40. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00931-5>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075>
- Khavinson, V. Kh., Lin'kova, N. S., Dudkov, A. V. et al. (2012) Peptidergic regulation of expression of genes encoding antioxidant and anti-inflammatory proteins. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 615–618. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1590-2>
- Khavinson, V., Linkova, N., Kozhevnikova, E. et al. (2022) Transport of biologically active ultrashort peptides using POT and LAT carriers. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 14, article 7733. <https://doi.org/10.3390/ijms23147733>
- Landreth, S., Lu, Y., Pandey, K., Zhou, Y. (2020) A replication-defective influenza virus vaccine confers complete protection against H7N9 viral infection in mice. *Vaccines (Basel)*, vol. 8, no. 2, article 207. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020207>
- Low, A., George, S., Howard, L. et al. (2018) Lung function, inflammation, and endothelin-1 in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, no. 4, article e007249. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007249>
- Voicekhovskaya, M. A., Chalisova, N. I., Kontsevaya, E. A., Ryzhak, G. A. (2012) Effect of bioregulatory tripeptides on the culture of skin cells from young and old rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 3, pp. 357–359. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1527-9>

References

- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3> (In English)
- 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. (2023a) Proliferotropnoe dejstvie sochetanij korotkikh peptidov i kodiruemykh aminokislot v organotipicheskoy kul'ture tkanej razlichnogo geneza [Proliferotropic effect of combinations of short peptides and encoded amino acids in organotypic culture of tissue of different genesis]. *Molekulyarnaya meditsina — Molecular Medicine*, vol. 21, no. 5, pp. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-05-07> (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Egozova, E. S., Nikitina, E. A. (2023b) Stimuliruyushee vliyanie korotkikh peptidov na kletochnyuyu proliferatsiyu v organotipicheskoy kul'ture tkanej [The stimulating effect of short peptides on cellular proliferation in organotypic tissue culture]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 225–234. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-225-234> (In Russian)
- Chalisova, N. I., Lopatina, N. G., Kamishev, N. G. et al. (2012) Effect of tripeptide Lys-Glu-Asp on physiological activity of neuroimmunoendocrine system cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 153, no. 4, pp. 569–572. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1768-7> (In English)

- Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A. (2024a) Stimuliruyushee vliyaniye sochetanij dipeptidov i tripeptidov na razvitiye kul'tury tkani razlichnogo geneza [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)
- Chalisova, N. I., Ryzhak, G. A., Nikitina, E. A., Rubinskiy, A. V. (2024b) Vliyaniye sochetanij aminokislota i dipeptidov na zhisnesposobnost' kul'tur tkaney nervnoy i immunnoy system molodykh i starykh krysov [The effect of amino acid and dipeptide combinations on the viability of nervous and immune tissue cultures in young and old rats]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 186–195. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-186-195> (In Russian)
- Ghanem, M., Justet, A., Jaillot, M. et al. (2024) Identification of FGFR4 as a regulator of myofibroblast differentiation in pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 327, no. 6, pp. L818–L830. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00184.2023> (In English)
- Gorobtsov, A. V. (2024) *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik [Russian statistical yearbook]*. Moscow: Rosstat Publ., 630 p. (In Russian)
- Hua, H. S., Wen, H. C., Lee, H. S. et al. (2023) Endothelin-1 induces connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts by disrupting HDAC2/Sin3A/MeCP2 corepressor complex. *Journal of Biomedical Science*, vol. 30, no. 1, article 40. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00931-5> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/S0012496618040075> (In English)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Chalisova, N. I. et al. (2022) Vozdejstvie magnitnykh polej razlichnoj intensivnosti i sinteticheskikh oligopeptidov na kletochnuyu 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)
- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennyye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)
- Khavinson, V. Kh., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot kolichestva aminokislota, vkhodiyashchikh 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., Lin'kova, N. S., Dudkov, A. V. et al. (2012) Peptidergic regulation of expression of genes encoding antioxidant and anti-inflammatory proteins. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 615–618. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1590-2> (In English)
- Khavinson, V., Linkova, N., Kozhevnikova, E. et al. (2022) Transport of biologically active ultrashort peptides using POT and LAT carriers. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 14, article 7733. <https://doi.org/10.3390/ijms23147733> (In English)
- Khavinson, V. Kh., Solov'ev, 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*, vol. 133, no. 3, pp. 310–316. (In Russian)
- Kozlov, K. L., Bolotov, I. I., Linkova, N. S. et al. (2022) Molekulyarnyye aspekty aktivnosti vazoprotekornogo peptide KED pri ateroskleroze i restenoze [Molecular aspects of KED vasoprotective peptide activity in atherosclerosis and restenosis]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 29, no. 4, pp. 646–650. (In Russian)
- Landreth, S., Lu, Y., Pandey, K., Zhou, Y. (2020) A replication-defective influenza virus vaccine confers complete protection against H7N9 viral infection in mice. *Vaccines (Basel)*, vol. 8, no. 2, article 207. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020207> (In English)
- Low, A., George, S., Howard, L. et al. (2018) Lung function, inflammation, and endothelin-1 in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, no. 4, article e007249. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007249> (In English)
- Ryzhak, G. A., Popovich, I. G., Khavinson, V. Kh. (2019) Perspektivy primeneniya peptidnogo bioregulyatora dlya profilaktiki i lecheniya vozrast-assotsirovannykh zabolevanij oporno-dvigatel'nogo apparata (obzor eksperimental'nykh dannykh) [Prospects for using peptide bioregulators for prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system (review of experimental data)]. *Patogenez — Pathogenesis*, vol. 17, no. 2, pp. 13–24. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.03.13-24> (In Russian)
- Voicekhovskaya, M. A., Chalisova, N. I., Kontsevaya, E. A., Ryzhak, G. A. (2012) Effect of bioregulatory tripeptides on the culture of skin cells from young and old rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 3, pp. 357–359. <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1527-9> (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 in polypeptide complexes isolated from animal organs]. *Uspekhi sovremennoj biologii*, vol. 140, no. 2, pp. 140–148. <https://doi.org/10.31857/S004213242002012X> (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.054; 57.01; 57.05

EDN JNIOOX

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-338-349>

Влияние контролируемой кровопотери на показатели сердечно-сосудистой системы и барорефлекторную чувствительность анестезированной крысы

Т. С. Туманова ^{✉1}, Г. И. Рыбакова ², В. Г. Александров ²

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Татьяна Сергеевна Туманова, SPIN-код: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tanudoubutsu@yandex.ru

Галина Ивановна Рыбакова, SPIN-код: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Вячеслав Георгиевич Александров, SPIN-код: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

Для цитирования: Туманова, Т. С., Рыбакова, Г. И., Александров, В. Г. (2025) Влияние контролируемой кровопотери на показатели сердечно-сосудистой системы и барорефлекторную чувствительность анестезированной крысы. *Интегративная физиология*, т. 6, № 3, с. 338–349. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-338-349> EDN JNIOOX

Получена 15 ноября 2025; прошла рецензирование 21 ноября 2025; принята 22 ноября 2025.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411787 0-3.1.8).

Права: © Т. С. Туманова, Г. И. Рыбакова, В. Г. Александров (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Снижение объёма циркулирующей крови (ОЦК) вследствие кровопотери инициирует каскад адаптивных реакций, затрагивающих изменения во внутренней среде организма, в работе висцеральных систем, в частности функционировании сердечно-сосудистой системы. Барорефлекс (БР) является механизмом поддержания стабильного уровня системного артериального давления в организме. Можно предположить, что снижение ОЦК при кровопотере приводит к нарушению компенсаторных механизмов кровообращения, в том числе к изменению барорефлекторной чувствительности. Проверка данного предположения стала целью представленного исследования. Эксперименты проводили на анестезированных уретаном крысах линии Wistar, которым моделировали кровопотерю, отбирая 30% объёма циркулирующей крови. В течение эксперимента регистрировали и рассчитывали артериальное давление, частоту сердечных сокращений, индекс шока Альговера. Чувствительность БР оценивали с помощью внутривенного введения синтетического адреномиметика фенилэфрина. В результате проведённых экспериментов было выявлено, что снижение ОЦК на 30% у крыс, анестезированных уретаном, приводит к росту индекса шока, снижению артериального давления и ослаблению БР. Изменение барорефлекторной чувствительности может быть обусловлено нарушением активности областей продолговатого мозга, задействованных в реализации барорефлекса. Для подтверждения данного предположения необходимы дополнительные экспериментальные исследования.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, барорефлекс, кровопотеря, уретан, крысы

Effects of controlled blood loss on cardiovascular system indices and baroreflex sensitivity in anesthetized rat

T. S. Tumanova ^{✉1}, G. I. Rybakova ², V. G. Aleksandrov ²

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Tatiana S. Tumanova, SPIN: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tanudoubutsu@yandex.ru

Galina I. Rybakova, SPIN: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Viacheslav G. Aleksandrov, SPIN: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

For citation: Tumanova, T. S., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. (2025) Effects of controlled blood loss on cardiovascular system indices and baroreflex sensitivity in anesthetized rat. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 3, pp. 338–349. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-3-338-349> EDN JNIOOX

Received 15 November 2025; reviewed 21 November 2025; accepted 22 November 2025.

Funding: The study was supported by state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411787-0-3.1.8).

Copyright: © T. S. Tumanova, G. I., Rybakova, V. G. Aleksandrov (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. A reduction in circulating blood volume (CBV) due to blood loss initiates a cascade of adaptive responses affecting changes in the body's internal environment, including the functioning of visceral systems, and, in particular, the cardiovascular system. The baroreflex (BR) is a key mechanism for maintaining stable systemic arterial pressure. We hypothesized that a decrease in CBV due to blood loss leads to a disruption of compensatory circulatory mechanisms, including changes in baroreflex sensitivity. This study aimed to test this hypothesis. Experiments were conducted on urethane-anesthetized Wistar rats, in which blood loss was simulated by withdrawing 30% of the estimated CBV. Arterial pressure, heart rate, and the Algovier shock index were recorded and estimated continuously. BR sensitivity was assessed using intravenous administration of the synthetic adrenergic agonist phenylephrine. A 30% CBV reduction in urethane-anesthetized rats resulted in a decreased arterial pressure, an increased Algovier index, and a weakening of baroreflex sensitivity. The observed reduction in BR sensitivity may result from impaired activity of the medulla oblongata regions involved in the baroreflex. Further experimental studies are required to confirm this hypothesis.

Keywords: cardiovascular system, baroreflex, blood loss, urethane, rats

Введение

Важнейшим механизмом контроля артериального давления (АД) является барорефлекс (БР) (Fu, Ogoh 2019) — компенсаторный механизм, который обеспечивает краткосрочное и долгосрочное поддержание стабильного АД. При этом в случае повышения давления происходит рефлекторное урежение частоты сердечбиений, и наоборот (Su, Miao 2002). Вместе с тем барорефлекторная чувствительность (БРЧ) может меняться в различных условиях, например при эндотоксинемии (Tumanova et al. 2021), артериальной гипертензии (Su, Miao 2002), гипоксии (Zhilyaev et al. 2019), на фоне анестетиков (Su, Miao 2002) и пр. Предполагается, что в таких экстремальных условиях, как кровопотеря, при снижении объёма циркулирующей крови (ОЦК) БРЧ может изменяться. Между тем снижение

ОЦК в результате кровопотери приводит к нарушению компенсаторных механизмов кровообращения — понижению артериального давления, тканевой гипоксии и циркуляторному шоку (Convertino et al. 2016).

Исследования последствий кровопотери на фоне отбора крови проводили на животных моделях (Klemcke et al. 2021; Montgomery et al. 2021; Palacios et al. 2002), где использовали методику поэтапного отбора крови (в количестве от 6,25% до 45% ОЦК), при этом изучение барорефлекторной активности не проводилось. Нарушение снабжения организма кислородом при состоянии шока (Houston 1990) может негативно сказываться на работе нервной системы и рефлекторных механизмов, осуществляющих контроль автономных функций. Тем не менее в литературе преимущественно описывается кровопотеря с точки зрения её влияния

на работу внутренних органов и их компенсаторной активности (Palacios et al. 2002; Rickards 2015; Vantrease et al. 2015), при этом имеется мало работ (Porte et al. 2009), посвящённых механизму влияния кровопотери на барорефлекторную чувствительность и барорецепторы. Часть имеющихся в литературе исследований БРЧ на фоне отбора крови проводили либо без использования анестетиков (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017), либо с введением в качестве анестетиков пропофола, мидазолама и суфентанила (Carrara et al. 1985). Имеются некоторые данные о влиянии кровопотери на барорецепторы. Например, нервная активность артериальных барорецепторов каротидного синуса и аорты падает на 21% при снижении ОЦК на 20% (Tomomatsu, Gilmore 1984). Однако такие исследования единичны, и в них рассматривается только рецепторное звено барорефлекторной дуги, а не барорефлекс в целом.

Для изучения изменения БРЧ в условиях кровопотери у людей используются модели устойчивой центральной гиповолемии, вызванной отрицательным давлением нижней части тела. Это позволяет изучать прогрессивное снижение центрального объёма крови неинвазивно, как во время лёгкого кровотечения у людей в сознании (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017). Схожие исследования проводили на других объектах, например павианах (Hinojosa-Laborde et al. 2014). Тем не менее данная методика не вызывает фактического снижения объёма циркулирующей крови, который сопутствует кровопотере и является одним из важных факторов, оказывающих влияние на организм.

Не до конца понятным остается вопрос: изменяется ли БРЧ при контролируемом снижении ОЦК на объектах, анестезированных уретаном. В связи с этим целью данного исследования стала экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой сила БР может изменяться на фоне снижения ОЦК у крыс, находящихся под уретановой анестезией.

Методы исследования

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar ($n = 13$, вес 250–270 г). Работа проведена на животных 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. Усыпление животных после проведения эксперимента про-

изводили путём введения летальной дозы анестетика.

Животные случайным образом были распределены по двум группам: контрольная ($n = 8$) и экспериментальная ($n = 5$).

Эксперименты были выполнены в условиях общей анестезии (уретан в/б, 1800 мг/кг). Глубину анестезии оценивали по выраженности роговичного рефлекса и болевой реакции на ущемление хвоста. Температуру животного в течение эксперимента поддерживали на уровне 37°C с помощью гомеотермического контроллера (ML295/R, ADInstruments, Австралия). Проводили хирургическую подготовку животных к эксперименту: трахеостомию для обеспечения свободного дыхания, катетеризацию обеих бедренных артерий для регистрации параметров кровообращения и отбора крови, катетеризацию бедренной вены для внутривенного введения веществ. Артериальный катетер, заполненный гепаринизированным физиологическим раствором (50 ед/мл), подключали к датчику артериального давления (MLT1199, ADInstruments, Австралия), соединённому со входом мостового усилителя (FE224, ADInstruments, Австралия). Сигнал с выхода усилителя поступал на вход устройства сбора данных (PL3508, ADInstruments, Австралия). При помощи пакета программ LabChart 8.0 регистрировали артериальное давление (АД); рассчитывали среднее АД (АДср), систолическое АД (АДсист) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Длительность эксперимента составляла 120 минут. Количество изымаемой крови рассчитывали в частном порядке и отбор крови осуществляли в количестве 30% от ОЦК, что соответствует третьей степени кровопотери (Vorobyov et al. 2001). Отбор крови производили непрерывно в течение 20 минут, начиная с 30-й и заканчивая на 50-й минуте эксперимента. Каждые 10 минут тестировали барорефлекторную чувствительность посредством введения раствора фенилэфрина (135 мкг; 0,05% мг/мл).

БРЧ рассчитывали как отношение модулей изменений ЧСС к АДср (Kirchheim et al. 1998) и характеризовали показателем SLOPE.

Для диагностики геморрагического шока использовали индекс шока Альговера (ИШ), который рассчитывали как отношение ЧСС за одну минуту к АДсист по формуле:

$$\text{ИШ} = \text{ЧСС} / \text{АДсист}$$

Полученные данные обрабатывали при помощи пакета MS Excel и получали среднее и стандартную ошибку среднего ($M \pm SEM$), для

определения достоверности различий использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни для сравнения данных между сериями и T-критерий Вилкоксона для оценки достоверности данных внутри серий. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В контрольной серии экспериментов АДср не претерпевало достоверных изменений по сравнению с фоновыми значениями, так же как и АДсист, ЧСС. Индекс шока достоверно не изменялся, составляя $3,19 \pm 0,72$; $2,99 \pm 0,78$ и $3,57 \pm 1,19$ на 10-й, 30-й и 120-й минутах эксперимента соответственно. БРЧ также не имела достоверных отличий в контрольных экспериментах. Показатель SLOPE составил $0,82 \pm 0,09$, на 30-й минуте и $0,9 \pm 0,12$ и $0,96 \pm 0,08$ на 10-й и последней минутах (с достоверностью $p = 0,61$ и $p = 0,35$ при сравнении с 30-й минутой эксперимента).

Данные контрольной серии характеризуются линейностью показателей на протяжении эксперимента.

До начала отбора крови значения регистрируемых и рассчитываемых параметров не имели статистически достоверных отличий (табл. 1).

В экспериментальной серии АДср на 10-й минуте эксперимента составляло 106 ± 20 мм рт. ст., а на 30-й минуте — 103 ± 29 мм рт. ст. В течение 10 минут после начала отбора крови АДср падало до 71 ± 20 мм рт. ст., снижаясь на $30 \pm 6\%$ и опускаясь ниже контрольных ($p = 0,01$) и фоновых ($p = 0,007$) значений. Спустя еще 10 минут, на 50-й минуте эксперимента, АДср составляло 54 ± 17 мм рт. ст. и не изменялось, стабилизируясь на достигнутом уровне до конца эксперимента (рис. 1). В контрольной серии показатель АДср к 50-й минуте эксперимента составлял 105 ± 26 мм рт. ст. ($p = 0,003$).

В экспериментальной серии через 10 минут после начала отбора крови АДсист уменьшалось и в среднем составляло 91 ± 28 мм рт. ст., что представляло собой падение на $31 \pm 16\%$ по сравнению с 30-й минутой эксперимента ($p = 0,008$) и на $34 \pm 19\%$ ($p = 0,005$) в сравнении с контрольными значениями, которые в эту минуту составляли 147 ± 25 мм рт. ст. (рис. 2). До конца

Табл. 1. Абсолютные величины учитываемых показателей до отбора крови

Параметры	Группа	10-ая мин	20-ая мин	30-ая мин
АДср, мм рт. ст.	контрольная	105 ± 9	115 ± 19	116 ± 25
	экспериментальная	106 ± 20	108 ± 23	103 ± 29
АДсист, мм рт. ст.	контрольная	127 ± 13	142 ± 24	147 ± 34
	экспериментальная	139 ± 21	139 ± 32	133 ± 32
ЧСС, уд/мин	контрольная	398 ± 62	405 ± 70	428 ± 91
	экспериментальная	375 ± 66	390 ± 36	384 ± 49
ИШ	контрольная	$3,19 \pm 0,72$	$2,92 \pm 0,72$	$2,99 \pm 0,78$
	экспериментальная	$2,71 \pm 0,4$	$2,62 \pm 0,53$	$3,01 \pm 0,73$
SLOPE, %	контрольная	$0,9 \pm 0,12$	$0,82 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,09$
	экспериментальная	$1,15 \pm 0,25$	$0,85 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,17$

Table 1. Absolute values of key physiological parameters prior to hemorrhage

Parameters	Group	10 th min	20 th min	30 th min
Mean ABP, mmHg	control	105 ± 9	115 ± 19	116 ± 25
	experimental	106 ± 20	108 ± 23	103 ± 29
SBP, mm Hg	control	127 ± 13	142 ± 24	147 ± 34
	experimental	139 ± 21	139 ± 32	133 ± 32
HR, BPMs	control	398 ± 62	405 ± 70	428 ± 91
	experimental	375 ± 66	390 ± 36	384 ± 49
SI	control	3.19 ± 0.72	2.92 ± 0.72	2.99 ± 0.78
	experimental	2.71 ± 0.4	2.62 ± 0.53	3.01 ± 0.73
SLOPE, %	control	0.9 ± 0.12	0.82 ± 0.08	0.82 ± 0.09
	experimental	1.15 ± 0.25	0.85 ± 0.13	1.29 ± 0.17

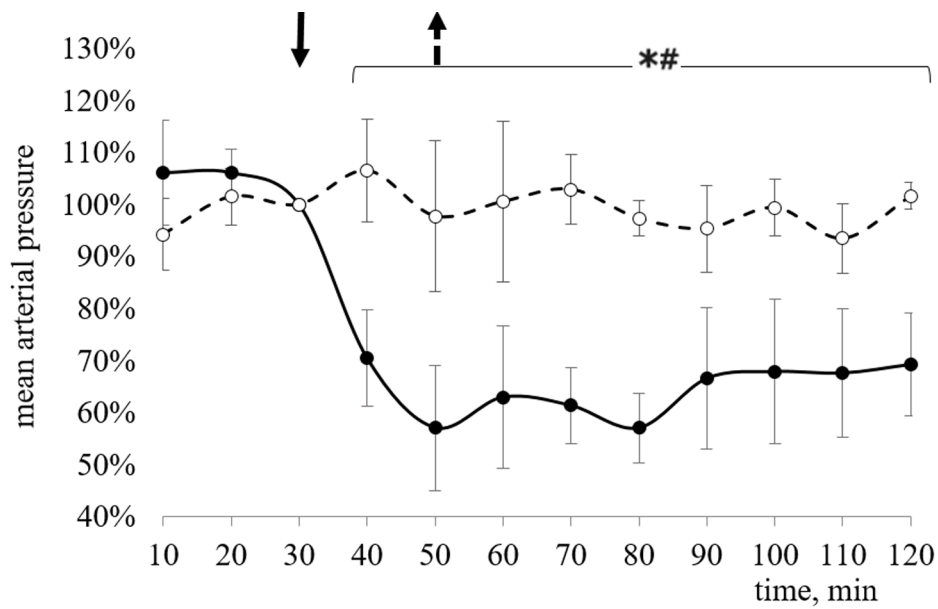


Рис. 1. Изменение АДср в ходе эксперимента. По оси абсцисс — время от начала регистрации. По оси ординат — средняя величина, выраженная в процентном отношении к 30-й минуте эксперимента. Пунктирная линия — контрольная серия. Сплошная линия — экспериментальная серия. Стрелками обозначены момент начала и окончания отбора крови.
* — статистически достоверное отличие показателя от 30-й минуты эксперимента, # — достоверное отличие показателя от контрольных значений

Fig. 1. Mean arterial pressure (MAP) during the experiment. The x-axis is the time from the start of recording. The y-axis is MAP expressed as a percentage of the value at the 30-minute baseline. The dotted line is the control series. The solid line is the experimental series. Arrows indicate the start and end of blood withdrawal.
* — significant difference from the 30-minute baseline, # — significant difference from the control series

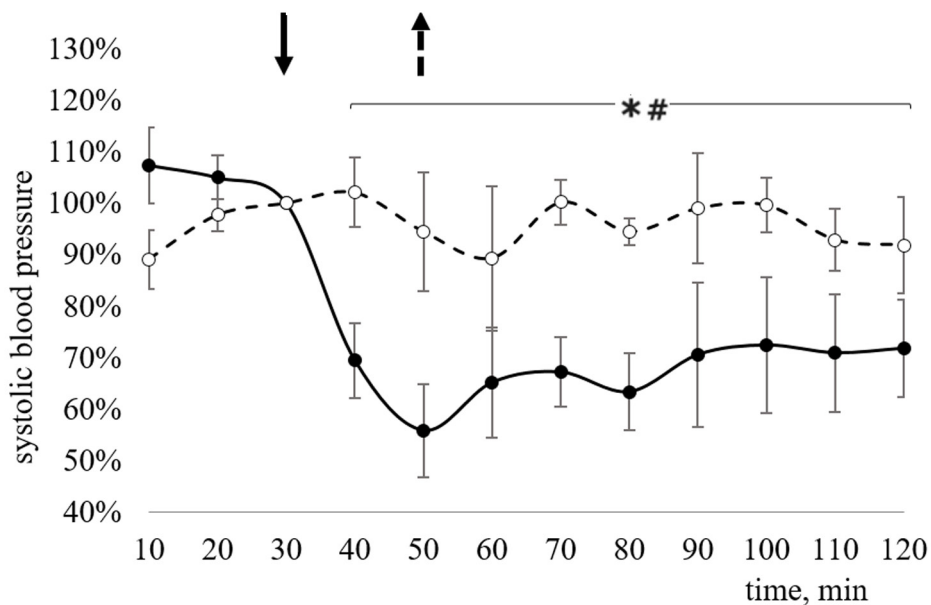


Рис. 2. Изменение систолического артериального давления на протяжении эксперимента. Обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 2. Systolic blood pressure during the experiment. Conventions are as in Figure 1

эксперимента АДсист оставалось на достигнутом уровне.

В экспериментальной серии ЧСС, составляя 375 ± 66 уд/мин на 10-й минуте эксперимента, 384 ± 49 уд/мин на 30-й минуте и 412 ± 57 уд/мин на 120-й минуте, не претерпевала достоверных изменений до конца эксперимента ($p = 0,55$), что косвенно подтверждало предположение о снижении барорефлекторной чувствительности в ответ на кровопотерю (рис. 3).

Индекс шока Альговера в экспериментальной серии составлял $2,71 \pm 0,4$ на 10-й минуте экс-

перимента и $3,01 \pm 0,73$ на 30-й минуте и начинал рост после начала отбора крови, к 50-й минуте увеличиваясь в среднем на 123% ($p = 0,008$) и достигая $6,15 \pm 2,09$. К 60-й минуте эксперимента средний индекс шока хотя и уменьшался до $4,54 \pm 0,54$, тем не менее оставался достоверно выше показателей, зарегистрированных до начала отбора крови. На достигнутом уровне данный показатель оставался до конца эксперимента (рис. 4).

Показатель SLOPE после начала отбора крови в течение 10 минут уменьшался с $1,29 \pm 0,17$

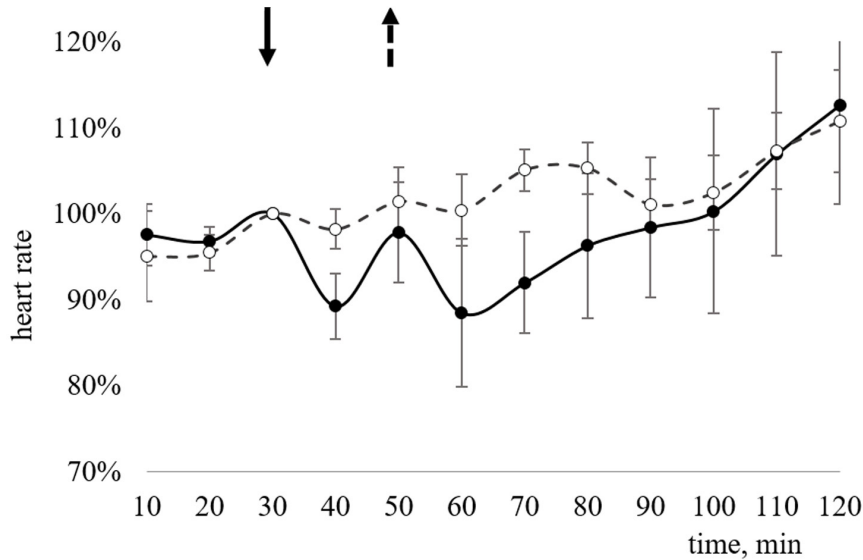


Рис. 3. Изменение частоты сердечных сокращений в ходе эксперимента. Обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 3. Heart rate during the experiment. Conventions are as in Figure 1

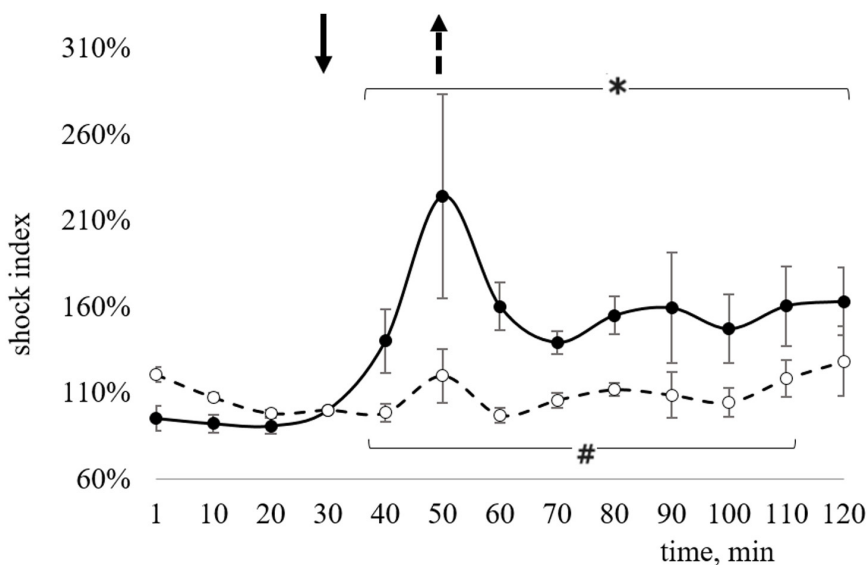


Рис. 4. Изменение показателя индекса шока Альговера в ходе эксперимента. Обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 4. Algovler shock index during the experiment. Conventions are as in Figure 1

до $0,64 \pm 0,13$ (рис. 5). В дальнейшем падение БРЧ продолжилось, и к 50-й минуте эксперимента БРЧ снизилась на $79 \pm 4\%$ по сравнению с показателями до начала отбора ($p = 0,03$) и на 76% в сравнении с контрольными показателями ($p = 0,009$), достигнув $0,34 \pm 0,06$. К 90-й минуте эксперимента показатель БРЧ постепенно возрастал, однако по-прежнему оставался достоверно ниже контрольных значений. В опытах контрольной серии отсутствовала подобная тенденция к падению БРЧ.

Таким образом, в экспериментальной серии отбор 30% от объёма циркулирующей крови приводит к ослаблению БРЧ и падению показателей артериального давления. При этом ЧСС не претерпевает достоверных изменений, что также косвенно подтверждает предположение о снижении барорефлекторной чувствительности в ответ на кровопотерю. Также наблюдается рост индекса шока.

Обсуждение результатов

Величина системных показателей кровообращения, в том числе АДср, АДсист, ЧСС, SLOPE, в контрольных экспериментах была стабильной и на 10-й минуте опыта соответствовала результатам других авторов (Brezennoff 1973; Gan et al. 2012; Guarini et al. 1996; Tumanova et al. 2021; Wei et al. 2009; Yu et al. 2014). Таким образом, соотнесение контрольных экспериментов с экспериментальной серией является корректным способом оценки состояния животного в условиях кровопотери.

По Рикардсу (Rickards 2015), кровопотерю в зависимости от снижения ОЦК делят на четыре степени. Степень I (кровопотеря $\leq 15\%$ ОЦК) и степень II (кровопотеря $15-30\%$ ОЦК) характеризуются компенсаторной реакцией, увеличением как ЧСС, так и сосудистого сопротивления для компенсации падения сердечного выброса с последующим поддержанием артериального давления. В литературе и клинической практике эти две степени считают лёгкой кровопотерей и часто объединяют в одну. Компенсаторные изменения в организме при кровопотере запускают механизмы, маскирующие состояние пациента с последующим ухудшением состояния (Gagnon et al. 2016). Степень III (кровопотеря $30-40\%$ ОЦК) характеризуется относительной брадикардией, вазодилатацией, гипотонией и церебральной гипоперфузией. Степень IV (кровопотеря $>40\%$ ОЦК) связана с глубокой гипотонией, тахикардией и вазоконстрикцией. Во время этой стадии поступление крови и кислорода к тканям не соответствует метаболическим потребностям, что приводит к гибели клеток и органной недостаточности.

В наших экспериментах кровопотеря III степени характеризовалась снижением АД и отсутствием достоверных изменений со стороны ЧСС. По данным Шиллера и соавторов (Schiller et al. 2017), а также других исследователей, моделирование кровопотери у добровольцев при помощи методики отрицательного давления нижней части тела приводило к падению АДср, уменьшению сердечного выброса и ударного

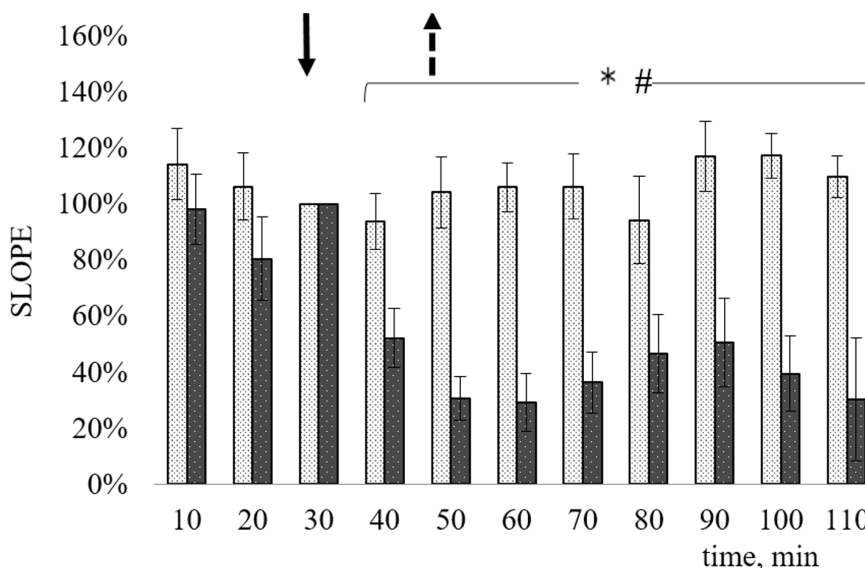


Рис. 5. Изменение линии SLOPE на протяжении эксперимента. Светлый цвет — контрольная серия. Темный цвет — экспериментальная серия. Остальные обозначения те же, что на рисунке 1

Fig. 5. Baroreflex sensitivity during the experiment (SLOPE). The light bar is the control series. The dark bar is the experimental series. The other conventions are as in Figure 1

объёма. При этом регистрировался рост ЧСС (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017). Похожие данные были получены на животных моделях кровопотери у павианов (Hinojosa-Laborde et al. 2014) и свиней (Montgomery et al. 2021), где использовали методику поэтапного отбора крови (в количестве от 6,25% до 45% ОЦК) и методику отрицательного давления нижней части тела. Оказалось, что оба способа моделирования кровопотери приводят к снижению АД сист и сердечного выброса с одновременным ростом ЧСС и ИШ.

Ряд исследователей отмечает двухфазный рост ЧСС в ответ на кровопотерю, а также влияние на этот рост используемого анестетика (Heslop et al. 2002; Holobotovskyy et al. 2004). По данным Холоботовского с соавторами (Holobotovskyy et al. 2004), под уретановой анестезией двухфазный ответ ЧСС на кровопотерю сохраняется так же, как у бодрствующих крыс, в то время как при анестезии галотаном или барбитуратом второго пика роста ЧСС не наблюдалось. Сами авторы при этом отмечают, что «механизм и физиологическое значение этого второго пика ЧСС неясны и ждут дальнейшего изучения» (Holobotovskyy et al. 2004).

По данным Паласиоса с коллегами (Palacios et al. 2002), отбор 17,5 мл/кг ОЦК у крыс, анестезированных тиобутабарбитаном, приводил к падению среднего артериального давления с последующим его возвращением к исходному уровню через час после завершения отбора крови. Также авторы отмечали постепенный рост ЧСС, не прекращающийся даже после восстановления АД ср (Palacios et al. 2002). В наших экспериментах 30% ОЦК составлял примерно 17,98 мл/кг, однако в качестве анестетика использовали уретан. У другой группы исследователей самцы крыс с травмой конечностей, наркотизированные кетаминном или без использования анестезии, при отборе 37% ОЦК демонстрировали снижение АД и ЧСС, в то время как отбор 50% ОЦК вызывал глубокое падение АД при отсутствии изменений со стороны ЧСС (Klemcke et al. 2021). В экспериментах с использованием уретана в качестве анестетика было зарегистрировано падение АД на 35% и ЧСС на 11% при отборе 15% ОЦК (Heslop et al. 2002).

Таким образом, в острых экспериментах на крысах во время кровопотери падению АД при использовании разных анестетиков может соответствовать разная реакция ЧСС. Уретан является анестетиком, оказывающим минимальное влияние на состояние кардиореспираторной системы и рефлекторные механизмы контроля автономных функций (Silver et al. 2021).

При моделировании кровопотери компенсаторные механизмы могут приводить к тому, что показатели системы кровообращения остаются в нормальном интервале (Hall, Drobatz 2021). В этом случае информативным показателем, позволяющим оценить кровопотерю, является индекс шока, представляющий собой отношение частоты сердечных сокращений к систолическому артериальному давлению (Hall, Drobatz 2021). В наших экспериментах данный показатель возрастал к моменту окончания отбора крови до значений $6,2 \pm 0,9$. Похожие результаты получили и другие авторы — $7,0 \pm 1,5$ и $6,8 \pm 2$ при моделировании III класса кровопотери на анестезированных крысах (Choi et al. 2016). Также в экспериментах на анестезированных собаках происходило изменение индекса шока — он повышался вместе с увеличением объёма кровопотери животного (Talbot et al. 2023). Таким образом можно сказать, что отбор 30% ОЦК приводил к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы, а отсутствие рефлекторного роста ЧСС в ответ на снижение показателей АД косвенным путём предполагало ослабление барорефлекса.

В наших экспериментах наблюдалось ослабление барорефлекторной чувствительности в ответ на отбор крови. Подобные результаты были получены и другими исследователями — барорефлекторная чувствительность при кровопотере ослаблялась в острых экспериментах на свиньях под анестезией (Carrara et al. 1985) и у добровольцев без использования анестетиков (Gagnon et al. 2016; Rosenberg et al. 2022; Schiller et al. 2017). Несмотря на различия в дизайне экспериментов, во всех исследованиях при кровопотере изменения физиологических параметров имеют схожие тенденции.

Известно, что при прогрессирующем падении АД имеют место две отдельные фазы (Porter et al. 2009; Schadt, Ludbrook 1991). Первая — начальная, опосредованная артериальными барорецепторами. При ней падение сердечного выброса компенсируется симпатически опосредованным увеличением периферического сопротивления, так что АД поддерживается на нормальном уровне. Вторая, симпато-ингибирующая, фаза развивается резко — объём крови падает на критическую величину (примерно 20–30%). Данная фаза характеризуется прекращением симпатической вазоконстрикторной активности, брадикардией, глубоким падением артериального давления. Судя по ответной реакции АД в наших экспериментах, отбор 30% ОЦК привёл к ответам, схожим с развитием симпато-ингибирующей фазы. Отсутствие роста

ЧСС в ответ на кровопотерю косвенно подтверждает снижение БРЧ.

Имеются данные о том, что развитию второй, симпато-ингибирующей, фазы способствуют как центральные, так и периферические факторы, включая изменение афферентной активности сердца (Evans et al. 1994), центральную активацию опиоидных рецепторов (Evans, Ludbrook 1990; Evans et al. 1991, 2001; Pelaez et al. 2002), ГАМКергических рецепторов (Dean 2004; Pelaez et al. 2002) и/или серотонинергических рецепторов ствола мозга (Dean, Vago 2002; Evans et al. 1993, 2001; Kung et al. 2010; Pelaez et al. 2002; Vantrease et al. 2015).

При снижении ОЦК сигналы от барорецепторов обрабатываются рядом структур, в частности ядром солитарного тракта (ЯСТ) и зоной рострального вентролатерального продолговатого мозга (Kawada, Sugimachi 2016). В этих участках находятся адренергические нейроны, образующие «тонический вазомоторный центр», поддерживающий фоновое возбуждения в состоянии покоя (Reis et al. 1989). Парасимпатическая активность модулируется в двойном ядре и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (Robertson et al. 2012). Реакция данных областей играет важную роль в вегетативном ответе на кровопотерю.

Во время падения артериального давления при кровопотере активируются серотониновые нейроны ядра шва и нейроны ростровентролатерального мозгового вещества, которые, в свою очередь, обеспечивают серотонин-положительные проекции на ядро солитарного тракта, а разрушение серотонин-положительных нервных окончаний в ЯСТ ослабляет симпатическое восстановление после кровопотери (Vantrease et al. 2015). Именно в ядре солитарного тракта замыкаются рефлекторные дуги барорефлекса. Возможно, нарушение именно этого механизма имеет место при сильном падении артериального давления с последующим ослаблением БРЧ.

В результате проведенных экспериментов нами была подтверждена выдвинутая гипотеза — на фоне снижения ОЦК на 30% барорефлекторная чувствительность ослабляется. Предположительно, это произошло вследствие изменения активности областей продолговатого мозга, вовлечённых в барорефлекторную реакцию. Однако данное предположение требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований и были одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (заключение Комиссии № 09/14 от 14 сентября 2022 г.).

Ethics Approval

Animal experiments were conducted in accordance with international guidelines for biomedical research and were approved by the Committee for the Care and Use of Laboratory Animals at the Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Commission Conclusion No. 09/14 dated 14 September 2022).

Вклад авторов

- а. Туманова Татьяна Сергеевна — идея работы, проведение экспериментов, обработка данных и обсуждение результатов, подготовка рукописи;
- б. Рыбакова Галина Ивановна — проведение экспериментов, обработка данных;
- в. Александров Вячеслав Георгиевич — идея работы, планирование экспериментов, обсуждение результатов, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Tatiana S. Tumanova — conceptualization, experimental work, data processing, discussion, manuscript preparation;
- b. Galina I. Rybakova — experimental work, data processing;
- c. Viacheslav G. Aleksandrov — conceptualization, experiment planning, discussion, manuscript editing.

Благодарности

Авторы выражают благодарность О. А. Крючковой за помощь в проведении экспериментов.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to O. A. Kryuchkova for her assistance in conducting the experiments.

References

- Brezenoff, H. E. (1973) Cardiovascular responses to noradrenaline in the rat before and after administration of various anaesthetics. *British Journal of Pharmacology*, vol. 49, no. 4, pp. 565–572. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1973.tb08531.x> (In English)
- Carrara, M., Babini, G., Baselli, G. et al. (1985) Blood pressure variability, heart functionality, and left ventricular tissue alterations in a protocol of severe hemorrhagic shock and resuscitation. *Journal of Applied Physiology*, vol. 125, no. 4, pp. 1011–1020. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00348.2018> (In English)
- Choi, S. B., Choi, J. Y., Park, J. S., Kim, D. W. (2016) ATLS hypovolemic shock classification by prediction of blood loss in rats using regression models. *Shock*, vol. 46, no. 1, pp. 92–98. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000574> (In English)
- Convertino, V. A., Hinojosa-Laborde, C., Muniz, G. W., Carter, R 3rd. (2016) Integrated compensatory responses in a human model of hemorrhage. *Journal Visualized Experiments*, vol. 117, article 54737. <https://doi.org/10.3791/54737> (In English)
- Dean, C. (2004) Hemorrhagic sympathoinhibition mediated through the periaqueductal gray in the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 354, no. 1, pp. 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.054> (In English)
- Dean, C., Bago, M. (2002) Renal sympathoinhibition mediated by 5-HT (1A) receptors in the RVLM during severe hemorrhage in rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 282, no. 1, pp. R122–R130. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2002.282.1.R122> (In English)
- Evans, R. G., Haynes, J. M., Ludbrook, J. (1993) Effects of 5-HT-receptor and alpha 2-adrenoceptor ligands on the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in conscious rabbits. *British Journal of Pharmacology*, vol. 109, no. 1, pp. 37–47. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1993.tb13528.x> (In English)
- Evans, R. G., Ludbrook, J. (1990) Effects of mu-opioid receptor agonists on circulatory responses to simulated haemorrhage in conscious rabbits. *British Journal of Pharmacology*, vol. 100, no. 3, pp. 421–426. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb15822.x> (In English)
- Evans, R. G., Ludbrook, J., Ventura, S. (1994) Role of vagal afferents in the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in unanaesthetized rabbits. *Journal of the autonomic nervous system*, vol. 46, no. 3, pp. 251–260. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(94\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0165-1838(94)90042-6) (In English)
- Evans, R. G., Ludbrook, J., Woods, R. L., Casley, D. (1991) Influence of higher brain centres and vasopressin on the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in rabbits. *Journal of the autonomic nervous system*, vol. 35, no. 1, pp. 1–14 [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(91\)90033-y](https://doi.org/10.1016/0165-1838(91)90033-y) (In English)
- Evans, R. G., Ventura, S., Dampney, R. A., Ludbrook, J. (2001) Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, vol. 28, no. 5–6, pp. 479–487. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2001.03473.x> (In English)
- Fu, Q., Ogoh, S. (2019) Sex differences in baroreflex function in health and disease. *The Journal of Physiological Sciences*, vol. 69, no. 6, pp. 851–859. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00727-z> (In English)
- Gagnon, D., Schlader, Z. J., Adams, A. et al. (2016) The effect of passive heat stress and exercise-induced dehydration on the compensatory reserve during simulated hemorrhage. *Shock*, vol. 46, no. 3, pp. 74–82. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000653> (In English)
- Gan, X. B., Liu, T. Y., Xiong, X. Q. et al. (2012) Hydrogen sulfide in paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in chronic heart failure rats. *PLOS One*, vol. 7, no. 11, article e50102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050102> (In English)
- Guarini, S., Bazzani, C., Ricigliano, G. M. et al. (1996) Influence of ACTH-(1-24) on free radical levels in the blood of haemorrhage-shocked rats: Direct ex vivo detection by electron spin resonance spectrometry. *British Journal of Pharmacology*, vol. 119, no.1, pp. 29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15673.x> (In English)
- Hall, K., Drobotz, K. (2021) Volume resuscitation in the acutely hemorrhaging patient: historic use to current applications. *Frontiers in Veterinary Science*, vol. 8, article 638104. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.638104> (In English)
- Heslop, D. J., Keay, K. A., Bandler, R. (2002) Haemorrhage-evoked compensation and decompensation are mediated by distinct caudal midline medullary regions in the urethane-anaesthetised rat. *Neuroscience*, vol. 113, no. 3, pp. 555–567. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00161-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00161-6) (In English)
- Hinojosa-Laborde, C., Shade, R. E., Muniz, G. W. et al. (2014) Validation of lower body negative pressure as an experimental model of hemorrhage. *Journal of applied physiology*, vol. 116, no. 4, pp. 406–415. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00640.2013> (In English)
- Holobotovskyy, V. V., Arnolda, L. F., McKittrick, D. J. (2004) Effect of anaesthetic and rat strain on heart rate responses to simulated haemorrhage. *Acta physiologica Scandinavica*, vol. 180, no. 1, pp. 29–38. <https://doi.org/10.1046/j.0001-6772.2003.01218.x> (In English)
- Houston, M. C. (1990) Pathophysiology of shock. *Critical care nursing clinics of North America*, vol. 2, no. 2, pp. 143–149. (In English)
- Kawada, T., Sugimachi, M. (2016) Open-loop static and dynamic characteristics of the arterial baroreflex system in rabbits and rats. *The journal of physiological sciences*, vol. 66, no. 1, pp. 15–41. <https://doi.org/10.1007/s12576-015-0412-5> (In English)

- Kirchheim, H., Just, A., Ehmke, H. (1998) Physiology and pathophysiology of baroreceptor function and neuro-hormonal abnormalities in heart failure. *Basic Research in Cardiology*, vol. 93, no. 1, pp. s001–s022. <https://doi.org/10.1007/s003950050190> (In English)
- Klemcke, H. G., Calderon, M. L., Crimmins, S. L. et al. (2021) Effects of ketamine analgesia on cardiorespiratory responses and survival to trauma and hemorrhage in rats. *Journal of applied physiology*, vol. 130, no. 5, pp. 1583–1593. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00476.2020> (In English)
- Kung, L.-H., Glasgow, J., Rusza, J. A. et al. (2010) Serotonin neurons of the caudal raphe nuclei contribute to sympathetic recovery following hypotensive hemorrhage. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 298, no. 4, pp. R939–R953. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00738.2009> (In English)
- Montgomery, L. D., Montgomery, R. W., Bodo, M. et al. (2021) Thoracic, peripheral, and cerebral volume, circulatory and pressure responses to PEEP during simulated hemorrhage in a pig model: A case study. *Journal of Electrical Bioimpedance*, vol. 12, no. 1, pp. 103–116. <https://doi.org/10.2478/joeb-2021-0013> (In English)
- Palacios, B., Lim, S. L., Pang, C. C. (2002) Role of endothelin ET(A)- and ET(B)-receptors in haemodynamic compensation following haemorrhage in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*, vol. 135, no. 4, pp. 876–882. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704530> (In English)
- Pelaez, N. M., Schreihof, A. M., Guyenet, P. G. (2002) Decompensated hemorrhage activates serotonergic neurons in the subependymal parapyramidal region of the rat medulla. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 283, no. 3, pp. R688–R697. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00154.2002> (In English)
- Porter, K., Ahlgren, J., Stanley, J., Hayward, L. F. (2009) Modulation of heart rate variability during severe hemorrhage at different rates in conscious rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 150, no. 1–2, pp. 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.04.009> (In English)
- Reis, D. J., Ruggiero, D. A., Morrison, S. F. (1989) The C1 area of rostral ventrolateral medulla: a central site integrating autonomic responses to hemorrhage. *Resuscitation*, vol. 18, no. 2–3, pp. 269–288. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(89\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0300-9572(89)90028-2) (In English)
- Rickards, C. A. (2015) Cerebral blood-flow regulation during hemorrhage. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 4, pp. 1585–1621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140058> (In English)
- Robertson, D., Diedrich, A., Chapeau, M. W. (2012) Editorial on arterial baroreflex issue. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 172, no. 1–2, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.10.010> (In English)
- Rosenberg, A. J., Kay, V. L., Anderson, G. et al. (2022) The reciprocal relationship between cardiac baroreceptor sensitivity and cerebral autoregulation during simulated hemorrhage in humans. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 241, article 103007. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103007> (In English)
- Schadt, J. C., Ludbrook, J. (1991) Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 260, no. 2, pp. H305–H318. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.260.2.H305> (In English)
- Schiller, A. M., Howard, J. T., Convertino, V. A. (2017) The physiology of blood loss and shock: New insights from a human laboratory model of hemorrhage. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 242, no. 8, pp. 874–883. <https://doi.org/10.1177/1535370217694099> (In English)
- Silver, N. R. G., Ward-Flanagan, R., Dickson, C. T. (2021) Long-term stability of physiological signals within fluctuations of brain state under urethane anesthesia. *PLOS ONE*, vol. 16, no. 10, article e0258939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258939> (In English)
- Su, D. F., Miao, C. Y. (2002) Arterial baroreflex function in conscious rats. *Acta pharmacologica Sinica*, vol. 23, no. 8, pp. 673–679. (In English)
- Talbot, C. T., Zersen, K. M., Hess, A. M., Hall, K. E. (2023) Shock index is positively correlated with acute blood loss and negatively correlated with cardiac output in a canine hemorrhagic shock mode. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 261, no. 6, pp. 874–880. <https://doi.org/10.2460/javma.22.11.0521> (In English)
- Tomomatsu, E., Gilmore, J. P. (1984) Blood volume changes and high and low pressoreceptor activity in cats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 247, no. 5, pp. R833–R836. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.247.5.R833> (In English)
- Tumanova, T. S., Kokurina, T. N., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. (2021) Increased systemic level of endotoxin attenuates baroreflex and cardiovascular effects of infralimbic cortex electrostimulation in anesthetized rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 57, no. 6, pp. 1471–1479. <https://doi.org/10.1134/S0022093021060235> (In English)
- Vantrease, J. E., Dudek, N., DonCarlos, L. L., Scrogin, K. E. (2015) 5-HT_{1A} receptors of the nucleus tractus solitarius facilitate sympathetic recovery following hypotensive hemorrhage in rats. *American journal of physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 309, no. 2, pp. H335–H344. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00117.2015> (In English)
- Vorobyov, A. I., Gorodetsky, V. M., Shulutko, E. M., Vasilyev, S. A. (2001) *Ostraya massivnaya krvopoterya [Acute massive blood loss]*. Moscow: GEOTAR-MED Publ., 176 p. (In Russian)

- Wei, S. G., Zhang, Z. H., Yu, Y., Felder, R. B. (2009) Systemically administered tempol reduces neuronal activity in paraventricular nucleus of hypothalamus and rostral ventrolateral medulla in rats. *Journal of hypertension*, vol. 27, no. 3, pp. 543–550. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283200442> (In English)
- Yu, S., Mochizuki, T., Katoh, T. et al. (2014) Hypocapnia delays subsequent bupivacaine cardiotoxicity in rats under sevoflurane anesthesia. *Springerplus*, vol. 3, article 371. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-371> (In English)
- Zhilyaev, S. Yu., Platonova, T. F., Alekseeva, O. S. et al. (2019) Adaptivnye mekhanizmy baroreflektornoj regulyatsii serdechno-sosudistoj sistemy pri ekstremal'noy giperoksii [Adaptive mechanisms of baroreflex regulation of the cardiovascular system during extreme hyperoxia]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*, vol. 55, no. 5, pp. 316–323. <https://doi.org/10.1134/S0044452919050152> (In Russian)