



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. 7 № 2 2026

VOL. 7 No. 2 2026



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/10.33910/2687-1270-2026-7-2>

2026. Том 7, № 2

2026. Vol. 7, no. 2

Интегративная физиология

Integrative Physiology

Регистрационный номер СМИ ЭЛ № ФС 77 — 75141,

выдан Роскомнадзором 07.03.2019

Рецензируемое научное издание

Журнал открытого доступа

Учрежден в 2019 году

Выходит 4 раза в год

16+

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

issued by Roskomnadzor on 7 March 2019

Peer-reviewed journal

Open Access

Published since 2019

4 issues per year

16+

Редакция

Главный редактор

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

Зам. главного редактора

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

Editorial Team

Editor-in-chief

Ekaterina A. Nikitina (St Petersburg, Russia)

Deputy Editor-in-chief

Olga A. Lyubashina (St Petersburg, Russia)

Редакционный совет журнала

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

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

К. Гиреш (Будапешт, Венгрия)

Т. С. Калинина (Новосибирск, Россия)

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

Advisory Board

Lyudmila P. Filaretova (St Petersburg, Russia)

Natalia A. Dyuzhikova (St Petersburg, Russia)

Klara Gyires (Budapest, Hungary)

Tatyana S. Kalinina (Novosibirsk, Russia)

Aleksander N. Streltsov (St Petersburg, Russia)

Редакционная коллегия

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

Н. М. Бажан (Новосибирск, Россия)

А. Б. Буравкова (Москва, Россия)

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

С. В. Губкин (Минск, Беларусь)

Н. В. Гуляева (Москва, Россия)

Г. А. Демченко (Алматы, Казахстан)

Е. В. Денисов (Томск, Россия)

Д. Зелена (Печ, Венгрия)

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

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

М. Ке (Шанхай, Китай)

А. Г. Марков (Санкт-Петербург, Россия)

П. М. Маслюков (Ярославль, Россия)

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

М. П. Мошкин (Новосибирск, Россия)

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

И. В. Мухина (Нижний Новгород, Россия)

Г. В. Павлова (Москва, Россия)

Г. М. Палатников (Баку, Азербайджан)

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

А. Ф. Сайфитдинова (Санкт-Петербург, Россия)

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

Р. Р. Тухватшин (Бишкек, Кыргызстан)

А. Е. Умрюхин (Москва, Россия)

Ж. Хельешь (Печ, Венгрия)

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

Ф. А. Шукуров (Душанбе, Таджикистан)

Editorial Board

Vyacheslav G. Alexandrov (St Petersburg, Russia)

Nadezhda M. Bazhan (Novosibirsk, Russia)

Lyudmila B. Buravkova (Moscow, Russia)

Timur D. Vlasov (St Petersburg, Russia)

Sergey V. Gubkin (Minsk, Belarus)

Natalia V. Gulyaeva (Moscow, Russia)

Georgy A. Demchenko (Almaty, Kazakhstan)

Evgeny V. Denisov (Tomsk, Russia)

Dora Zelena (Pecs, Hungary)

Vladimir A. Kashkin (St Petersburg, Russia)

Vadim A. Kashuro (St Petersburg, Russia)

Ke Ma (Shanghai, China)

Alexander G. Markov (St Petersburg, Russia)

Peter M. Maslyukov (Yaroslavl, Russia)

Evgeny N. Mikhailov (St Petersburg, Russia)

Mikhail P. Moshkin (Novosibirsk, Russia)

Pavel E. Musienko (St Petersburg, Russia)

Irina V. Mukhina (Nizhny Novgorod, Russia)

Galina V. Pavlova (St Petersburg, Russia)

Grigory M. Palatnikov (Baku, Azerbaijan)

Elena A. Rybnikova (St Petersburg, Russia)

Alsu F. Saifitdinova (St Petersburg, Russia)

Svetlana V. Sarantseva (St Petersburg, Russia)

Rustam R. Tukhvatshin (Bishkek, Kyrgyzstan)

Alexey E. Umryukhin (Moscow, Russia)

Zsuzsanna Helyes (Pecs, Hungary)

Yuri E. Shelepin (St Petersburg, Russia)

Firuz A. Shukurov (Dushanbe, Tajikistan)

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 8,57 Мб

Подписано к использованию 31.08.2026

Published at 31.08.2026

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 Г. А. Янковская

Корректор М. С. Огуренкова

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

Оформление обложки О. В. Рудневой

Верстка Д. В. Романовой



Санкт-Петербург, 2026

© Российский государственный

педагогический университет им. А. И. Герцена, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора	174
Обзоры	176
Силькис И. Г. Нейронные механизмы пространственной ориентации в норме и при болезни Альцгеймера	176
Фетисов С. О., Громова Л. В. Ключевая роль кишечной микробиоты и энтероэндокринной системы в теории адекватного питания А. М. Уголева	195
Экспериментальные статьи	206
Тихомирова И. А., Муравьев А. В., Петроченко Е. П., <u>Петроченко А. С.</u> Гемостаз и реологические свойства крови: взаимосвязь с метаболизмом газомедиаторов (NO и H ₂ S) при гипертонической болезни и в постковидном периоде	206
Маслюков П. М., Емануйлов А. И., Березников Р. В., Порсева В. В. Участие превертебральных узлов в симпатической иннервации желудка у кошек в постнатальном онтогенезе	220
Муртазина Е. П. Влияние персональной результативности партнеров на интегральные результаты когнитивной деятельности пар с разными стратегиями сотрудничества	228
Шпилея Л. С., Колчев А. И., Апчел В. Я., Баразенко К. В., Никитина Е. А. Роль смысловых ориентаций в комплексном лечении опиоидной наркомании и профилактики рецидивов зависимости	241
Семенова О. Г., Вьюшина А. В., <u>Краюшкина, Л. С.</u> Влияние предварительного содержания молоди радужной форели <i>Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss</i> в щелочной и кислой средах на динамику осмолярности и уровень активности Na ⁺ /K ⁺ -АТФазы в гомогенатах жабр и почек в процессе последующей адаптации к гиперосмотической среде.	254
Катаев Д. А., Циркин В. И., Трухин А. Н., Трухина С. И. Динамика 15 показателей variability сердечного ритма элитного лыжника-гонщика в процессе семимесячного периода детренированности	267
Братанов А. С., Смелышева Л. Н., Каплунов О. А., Архипова О. А. Когнитивно-двигательные показатели в динамике выполнения физической нагрузки	289
Заломаева Е. С., Егозова Е. С., Журавлев А. В., Медведева А. В., Васильева С. А., Никитина Е. А. Изменения экспрессии гена <i>limk1</i> в дофаминергических и серотонинергических нейронах и нейронах <i>fruitless</i> влияют на память у <i>Drosophila melanogaster</i>	297

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	174
Reviews.....	176
<i>Silkis I. G.</i> Neural mechanisms of spatial orientation in normal conditions and in Alzheimer's disease	176
<i>Fetissov S. O., Gromova L. V.</i> The key role of gut microbiota and the enteroendocrine system in A. M. Ugolev's theory of adequate nutrition	195
Experimental articles	206
<i>Tikhomirova I. A., Muravyov A. V., Petrochenko E. P., Petrochenko A. S.</i> Hemostasis and blood rheological properties: Relationship with the metabolism of gasotransmitters (NO and H ₂ S) in hypertension and in the post-COVID period	206
<i>Masliukov P. M., Emanuilov A. I., Bereznikov R. V., Porseva V. V.</i> Participation of prevertebral ganglia in the sympathetic innervation of the stomach in cats during postnatal ontogenesis	220
<i>Murtazina E. P.</i> The influence of personal performance of partners on the integrated results of cognitive activity in dyads with different cooperation strategies.	228
<i>Shpilenya L. S., Kolchev A. I., Apchel V. Ya., Barazenko K. V., Nikitina E. A.</i> The role of existential reference points in complex treatment of opioid dependence and relapse prevention	241
<i>Semenova O. G., Vyushina A. V., Krayushkina L. S.</i> Effect of freshwater pH on osmolarity and gill and kidney Na ⁺ /K ⁺ -ATPase activity in juvenile rainbow trout during seawater adaptation	254
<i>Kataev D. A., Tsirkin V. I., Trukhin A. N., Trukhina S. I.</i> Dynamics of 15 heart rate variability parameters in an elite cross-country skier during 7-month detraining	267
<i>Bratanov A. S., Smelysheva L. N., Kaplunov O. A., Arkhipova O. A.</i> Cognitive and motor parameters in the dynamics of physical activity	289
<i>Zalomaeva E. S., Egozova E. S., Zhuravlev A. V., Medvedeva A. V., Vasilieva S. A., Nikitina E. A.</i> The effect of changes in <i>limk1</i> gene expression in dopaminergic and serotonergic and fruitless neurons on memory in <i>Drosophila melanogaster</i>	297

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Второй в 2026 году номер журнала «Интегративная физиология» выходит во втором квартале года, насыщенном знаменательными датами.

Прежде всего это Всемирный день здоровья. Именно на сохранение и укрепление здоровья человека направлены усилия интегративной физиологии, первоочередной задачей которой является познание функционирования каждого компонента организма как части единого целого, в здоровье и болезни. Примечательно, что номер открывает обзор, освещающий механизмы пространственной ориентации в норме и при болезни Альцгеймера. Важнейшая памятная дата, непосредственно связанная со становлением отечественной физиологии, — 100-летие со дня рождения выдающегося физиолога академика Александра Михайловича Уголева, научному наследию которого посвящен обзор, публикуемый в этом номере журнала.

Разработка научно обоснованных подходов к поддержанию здоровья нашла отражение и в экспериментальных статьях номера, раскрывающих различные аспекты интегративной деятельности организма, включая исследования метаболизма газомедиаторов при гипертонической болезни, вариабельности сердечного ритма, иннервации желудка, механизмов памяти и стратегий когнитивной деятельности. Не остался незамеченным нашими авторами и Международный день борьбы против злоупотребления наркотиками — в номере затронута тема лечения и профилактики опиоидной наркомании. И наконец, исследование физиологических предпосылок адаптации радужной форели к различным условиям среды прекрасно иллюстрирует интеграцию физиологии и экологии, отвечающую духу Дня экологических знаний.

Приветствуя читателей второго номера журнала «Интегративная физиология», выражаю чаяние получения рукописей, раскрывающих новые грани функционирования и адаптации организма.

С благодарностью ко всем, кто сделал реальностью выпуск второго номера журнала «Интегративная физиология» за 2026 год.

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

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

Before you is the second issue of the journal *Integrative Physiology* for 2026, published in the second quarter of the year, a period rich in notable dates.

First and foremost, this period includes World Health Day. Preserving and strengthening human health is the very aim toward which the efforts of integrative physiology are directed, and its primary task is to understand the functioning of every component of the body as part of a single whole, in health and disease. Notably, the issue opens with a review that illuminates the mechanisms of spatial orientation in the normal state and in Alzheimer's disease. The most important commemorative date directly linked with the formation of Russian physiology is the 100th anniversary of the birth of the outstanding physiologist Academician Alexander M. Ugolev, whose scientific legacy is the subject of a review published in this issue of the journal.

The development of scientifically grounded approaches to maintaining health is likewise reflected in experimental articles of this issue, which reveal various aspects of the body's integrative activity, including studies of gasotransmitter metabolism in hypertension, heart rate variability, gastric innervation, memory mechanisms, and cognitive strategies. The International Day Against Drug Abuse did not go unnoticed by our authors — the issue touches upon the treatment and prevention of opioid dependence. Finally, the study of the physiological prerequisites for the adaptation of rainbow trout to different environmental conditions perfectly illustrates the integration of physiology and ecology, in keeping with the spirit of the Day of Environmental Knowledge.

In welcoming the readers of the second issue of the journal *Integrative Physiology*, I express the aspiration to receive manuscripts that uncover new facets of the body functioning and adaptation.

With gratitude to everyone who made the second issue of the journal *Integrative Physiology* for 2026 a reality.

Editor-in-Chief
Ekaterina A. Nikitina



Check for updates

Обзоры

УДК 612.822.3

EDN FDPFSW

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-176-194>

Нейронные механизмы пространственной ориентации в норме и при болезни Альцгеймера

И. Г. Силькис ¹

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

Сведения об авторах

Изабелла Гершовна Силькис, SPIN-код: 7279-2039, Scopus AuthorID: 7004815840, ResearcherID: AAB-9949-2021, ORCID: 0000-0002-7622-2684, e-mail: isa-silkis@mail.ru

Для цитирования: Силькис, И. Г. (2026) Нейронные механизмы пространственной ориентации в норме и при болезни Альцгеймера. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 176–194. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-176-194> EDN FDPFSW

Получена 16 апреля 2026; прошла рецензирование 12 мая 2026; принята 14 мая 2026.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (№ 1021062411613-6-3.1.4).

Права: © И. Г. Силькис (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](#).

Аннотация. Необходимость поиска методов ослабления различных симптомов болезни Альцгеймера вызвана ее большой распространенностью, а сложная патофизиология требует комбинированных методов лечения. В настоящей работе проведен анализ возможного механизма ухудшения пространственной ориентации при болезни Альцгеймера. В основе этого механизма лежит нарушение восприятия сенсорных стимулов, служащих ориентирами, и перекартирования клеток места. Эти нарушения являются следствием изменений функционирования топографически организованных взаимосвязанных нейронных цепей: гиппокамп — базальные ганглии — ядро реуниенс — гиппокамп, кора — базальные ганглии — таламус — кора и кора — базальные ганглии — клаустрем — кора, которые включают ретроспленальную, первичные и высшие области коры. С учетом данных о дефиците дофамина и повышенной экспрессии аденозиновых A2A-рецепторов при болезни Альцгеймера проведен анализ влияния дофамина и аденозина на функционирование указанных цепей. Из него следует, что антагонисты A2A-рецепторов в сочетании с низкими дозами дофаминергических препаратов, способствуя ослаблению ингибирования таламических ядер и клаустрема со стороны базальных ганглиев, могут улучшить восприятие ориентиров клетками места в коре, гиппокампе, клаустреме и стриатуме, не вызывая значительных побочных эффектов. Эти препараты могут использоваться в сочетании с низкими дозами современных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов для компенсации дефицита ацетилхолина. Предлагаемый механизм является унифицированным и может быть применим к восприятию разномодальных сенсорных стимулов, зрительных, звуковых или обонятельных. В пользу следствий предлагаемого механизма свидетельствуют данные, полученные в клинических испытаниях и в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера на грызунах.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, блуждающее поведение, нейронные сети, восприятие ориентиров, синаптическая пластичность, дофамин, аденозин

Neural mechanisms of spatial orientation in normal conditions and in Alzheimer's disease

I. G. Silkis ✉¹

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
5A Butlerova Str., Moscow 117495, Russia

Authors

Isabella G. Silkis, SPIN: 7279-2039, Scopus AuthorID: 7004815840, ResearcherID: AAB-9949-2021, ORCID: 0000-0002-7622-2684, e-mail: isa-silkis@mail.ru

For citation: Silkis, I. G. (2026) Neural mechanisms of spatial orientation in normal conditions and in Alzheimer's disease. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 176–194. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-176-194> EDN FDPFSW

Received 16 April 2026; reviewed 12 May 2026; accepted 14 May 2026.

Funding: The study was supported by federal budget funds as part of the state-commissioned assignment to the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences (No. 1021062411613-6-3.1.4).

Copyright: © I. G. Silkis (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. The need to search for methods of alleviating the diverse symptoms of Alzheimer's disease stems from its high prevalence, and its complex pathophysiology calls for combined treatment approaches. This paper analyses a possible mechanism for the impairment of spatial orientation in Alzheimer's disease. This mechanism is based on disrupted perception of sensory stimuli that serve as landmarks, and remapping of place cells. These disturbances arise from the aberrant functioning of topographically organized interconnected neural loops: hippocampus — basal ganglia — nucleus reuniens — hippocampus, neocortex — basal ganglia — thalamus — neocortex, and neocortex — basal ganglia — claustrum — neocortex, which include the retrosplenial, primary, and higher-order neocortical areas. Drawing on data concerning dopamine deficiency and increased expression of adenosine A2A receptors in Alzheimer's disease, an analysis of the effects of dopamine and adenosine on the functioning of these loops is elaborated. It follows from this analysis that A2A receptor antagonists, in combination with low doses of dopaminergic agents, can, by reducing the inhibition of the thalamus and claustrum by the basal ganglia, improve landmark perception by place cells in the cortex, hippocampus, claustrum, and striatum without producing significant side effects. These agents may be used in combination with low doses of modern allosteric modulators of muscarinic M1 receptors to compensate for acetylcholine deficiency. The proposed mechanism is unified and can be applied to the perception of multimodal sensory stimuli, whether visual, auditory, or olfactory. The consequences of the proposed mechanism are supported by data obtained in clinical trials and experimental rodent models of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, wandering behavior, neural networks, landmark perception, synaptic plasticity, dopamine, adenosine

Введение

Характерными признаками болезни Альцгеймера (БА), проявляющимися уже на начальных стадиях заболевания, являются нарушения эпизодической памяти, пространственной навигации, потеря ориентации, блуждающее поведение, ухудшение аллоцентрических и эгоцентрических представлений, обработки информации об ориентирах и когнитивного картирования (Ji et al. 2023; Silva, Martínez 2023; Viana da Silva et al. 2016). Нарушение ориентации при БА связывают с изменением функционирования корковых и подкорковых структур, участвующих в сенсорном восприятии, в частности в восприятии зрительных ориентиров.

О нарушении восприятия могут свидетельствовать полученные на модели БА на мышах данные о том, что их дезориентация в пространстве сохраняется даже при наличии в окружающей среде зрительных ориентиров (Blackwell et al. 2023). Пространственная среда, в которой осуществляется перемещение, требует постоянного взаимодействия аллоцентрической и эгоцентрической систем и переключений между ними, но у пациентов с БА четко выражено нарушение этого переключения (Ruggiero et al. 2018).

Ранее исследования пространственной памяти были сосредоточены в основном на гиппокампальной формации, включающей собственно гиппокамп, зубчатую извилину (ЗИ), субикулум, пресубикулум, парасубикулум и энторинальную кору (ЭК). Однако современные

исследования дополнили нейронную сеть ориентации различными корковыми и подкорковыми структурами, включая передние и срединные таламические ядра, а также клаустрем (O'Mara, Aggleton 2019). С учетом известных из литературы данных нами составлена схема функциональной организации нейронной сети, участвующей в пространственном восприятии и ориентации, в которой выделены нейронные цепи: кора — базальные ганглии — таламус — кора (К-БГ-Т-К); кора — базальные ганглии — клаустрем — кора (К-БГ-КЛ-К) и гиппокамп — базальные ганглии — таламическое ядро реуниенс — гиппокамп (ГИПП-БГ-РЕ-ГИПП).

При БА структурные и функциональные изменения наблюдали в разных элементах анализируемой нейронной сети, включая гиппокамп, ЭК, парагиппокампальную извилину, теменную долю, ретроспленальную кору (РСК), префронтальную кору (ПФК) и стриатум, являющийся входной структурой базальных ганглиев (БГ), тогда как при старении модификации происходят в основном в ПФК и гиппокампе (Lithfous et al. 2013). Во всех этих областях имеются пространственно настроенные клетки, в том числе клетки со свойствами, аналогичными клеткам места гиппокампа (O'Mara, Aggleton 2019). К нарушению функционирования сети при БА приводят изменения состава нейромодуляторов, включая дефицит ацетилхолина и дофамина (Zhang et al. 2025). Анализ механизмов участия дофамина в функционировании указанных выше корково-подкорковых нейронных цепей проведен нами ранее (Silkis 2026). Также нами был проведен анализ механизмов взаимовлияния ацетилхолина, дофамина и ГАМК на функционирование кортико-стрионигральной нейронной сети при БА (Silkis, Markevich 2017).

Цель настоящей работы — анализ особенностей функционирования нейронной сети, участвующей в пространственной ориентации, а также влияний нейромодуляторов на функционирование этой сети в норме и при БА. Понимание механизмов этого влияния должно способствовать направленному поиску новых методов лечения БА с целью улучшения сенсорного восприятия, необходимого для облегчения ориентации в пространстве.

Современное представление об участии гиппокампальной формации и связанных с ней структур в пространственной ориентации

Современные исследования выявили различия между ролью гиппокампа в простран-

ственной ориентации и навигации у человека и приматов и его ролью у грызунов. В отличие от грызунов, у приматов, включая человека, многие нейроны гиппокампальной системы воспринимают пространство, реагируя на то, куда индивид смотрит, причем это представление является аллоцентрическим. Открытие клеток пространственного восприятия в гиппокампе приматов способствовало лучшему пониманию эпизодической памяти человека, поскольку она включает понятия не только «где», но и «что» (Rolls 2023). Клетки пространственного восприятия позволяют использовать зрительные ориентиры для навигации. При этом гиппокамп получает необходимые данные от кортикальных зрительных путей, а вознаграждение — через орбитофронтальную кору (ОФК) (Rolls 2026).

Поведенческие, анатомические и физиологические данные, полученные на разных видах млекопитающих, показали, что для обработки пространственной информации и памяти важное значение имеет взаимодействие между гиппокампальной формацией, корой и передними ядрами таламуса. Для представления о собственном положении в пространстве и ориентации критически важна нейронная сеть, в которую входят клетки места гиппокампа и клетки решетки в медиальной ЭК (ЭКм) (Silva, Martínez 2023). Пространственное обучение происходит параллельно через входы в гиппокамп из ЭКм и латеральной ЭК (ЭКл). В здоровом мозге пространственно настроенные клетки места гиппокампа и клетки решетки ЭКм меняют активность в разных условиях, что называют переназначением, или перекартированием (Jun et al. 2020). Доказательства существования перекартирования в гиппокампе представлены рядом ученых (Latuske et al. 2018). Самоорганизующиеся карты, как в ЭК, так и в гиппокампе, обучаются категоризировать и усиливать наиболее выраженные и частые сочетания входных сигналов (Dumont, Taube 2015).

Полагают, что в пространственной ориентации участвуют два процесса — вспоминание и узнавание. Эти формы памяти различаются по количеству ассоциативных связей в процессе запоминания, и в них участвуют разные нейронные субстраты. Современные экспериментальные данные свидетельствуют в пользу предположения, что вспоминание включает гиппокамп и передние ядра таламуса, а узнавание — связанную с периринальной корой и ЭКм латеральную часть медиодорзального ядра таламуса (Carlesimo et al. 2015). В памяти

распознавания участвует и связанная с гиппокамповой формацией передняя часть РСК, причем в ней обрабатывается не только компонент памяти «где», но и компонент «что» (de Landeta et al. 2020). Повреждение РСК существенно нарушало аллоцентрические представления об окружающей среде, включая способность извлекать навигационную информацию из ориентиров (Miller et al. 2014). Исследования на людях и грызунах показали, что РСК играет ключевую роль в процессах включения зрительной информации в отображения ориентиров в активности нейронов, а также в интеграции многих аспектов памяти (de Landeta et al. 2021; Fischer et al. 2020).

Межнейронные взаимодействия в корково-подкорковых нейронных цепях, обеспечивающих пространственное восприятие

При составлении схемы функциональной организации межнейронных взаимодействий в корково-подкорковых нейронных цепях, обеспечивающих пространственное восприятие (рис. 1), использованы известные из литературы данные морфологических и электрофизиологических исследований. С помощью томографии показано, что гиппокамп взаимодействует с ЭК, периринальной, парагиппокамповой корой, первичными сенсорными, височной и теменной

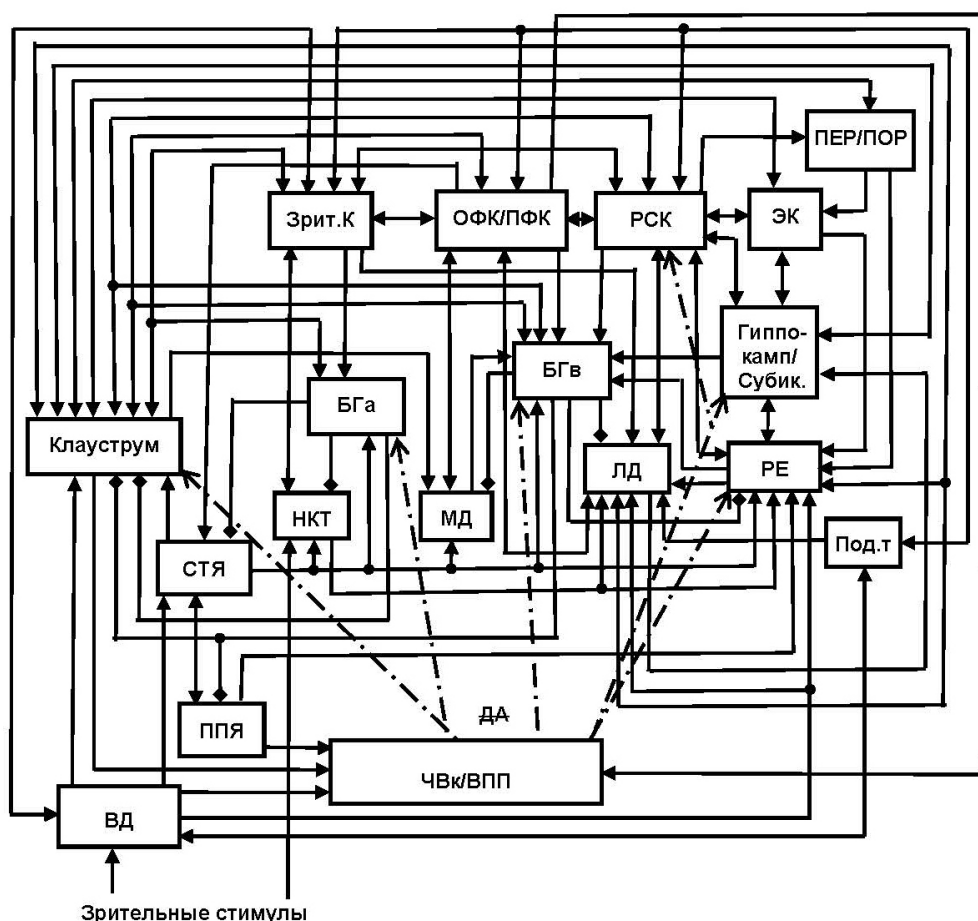


Рис. 1. Упрощенная схема функциональной организации нейронной сети, участвующей в пространственном восприятии и ориентации. Зрит.К — зрительная кора; ОФК, ПФК и РСК — орбитофронтальная, префронтальная и ретроспленальная кора, соответственно; ПЕР, ПОР и ЭК — периринальная, постринальная и энторинальная кора, соответственно; БГА и БГВ — ассоциативная и вентральная части базальных ганглиев, соответственно; МД, ЛД и РЕ — медиодорзальное, латеродорзальное и реуниевское — ядра таламуса, соответственно; НКТ — наружное коленчатое тело; Под.т — подушка таламуса; ВД — верхнее двухолмие; СТЯ и ППЯ — субталамическое и педункулопонтинное ядра, соответственно; ВПП и ЧВк — вентральное поле покрышки и компактная часть черного вещества, соответственно; ДА — дофамин. Линии, заканчивающиеся стрелками и ромбами — возбуждающие и тормозные входы, соответственно; двусторонние стрелки — реципрокные связи; штрихпунктирные линии с открытыми стрелками — дофаминергические входы

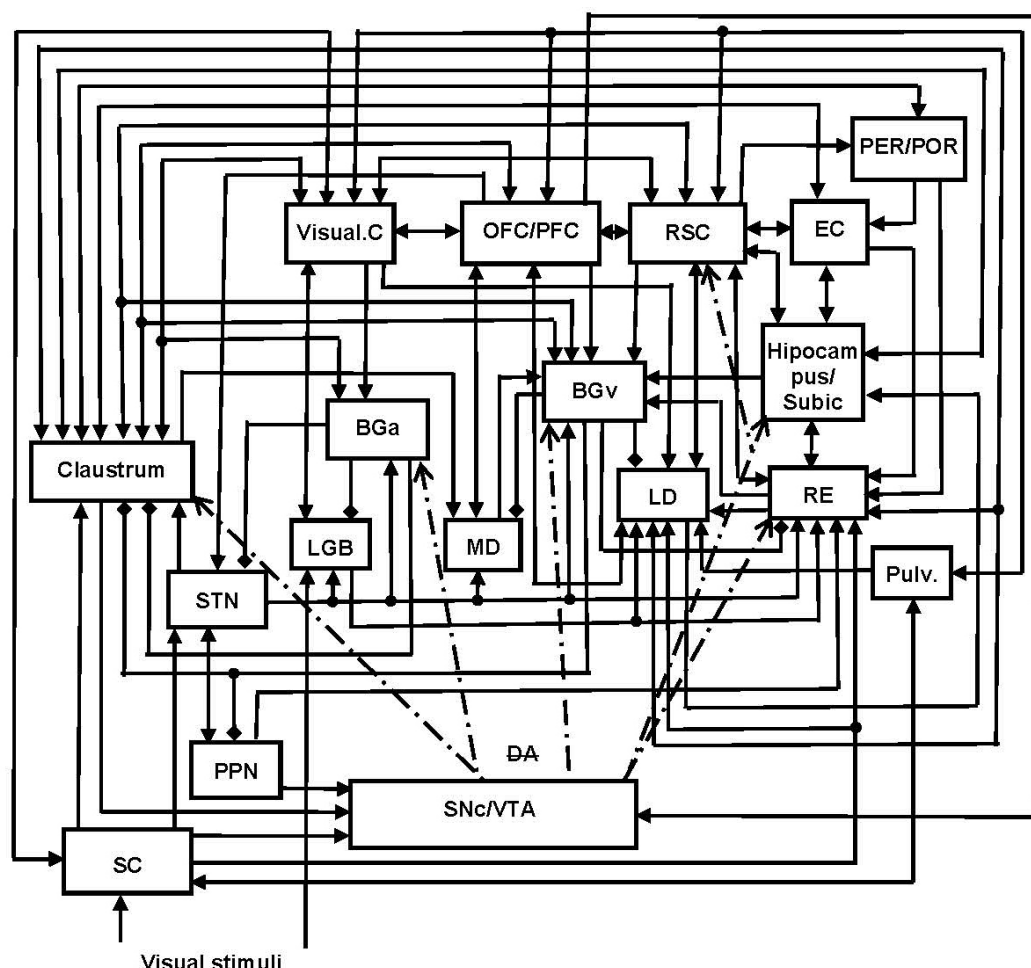


Fig. 1. Simplified schematic representation of the functional organization of neural network involved in spatial perception and orientation. Visual C — visual cortex. OFC, PFC, RSC — prefrontal, orbitofrontal, and retrosplenial cortex, respectively. PER, POR, EC — perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortex, respectively. BGa, BGv — dorsal, associative, and ventral parts of the basal ganglia, respectively. MD, LD, RE — mediodorsal, laterodorsal, and reuniens thalamic nuclei, respectively. LGB — lateral geniculate body. Pulv. — pulvinar. SC — superior colliculus. STN and PPN — subthalamic and pedunculopontine nucleus, respectively. VTA and SNc — ventral tegmental area and substantia nigra pars compacta, respectively. DA — dopamine. Line types: lines ending with arrows and rhombs represent excitatory and inhibitory inputs, respectively; double-sided arrows indicate reciprocal connections; dash-dotted lines with open arrows indicate dopaminergic inputs

областями коры, а также задней поясной извилиной, включая РСК (Huang et al. 2021; Ma et al. 2022). РСК участвует в пространственной навигации и памяти благодаря тому, что является важной транзитной областью между гиппокампальной формацией, ПФК, поясной корой и передним таламусом (Tan et al. 2013). У РСК макак имеются сильные функциональные связи с ЗИ, полями СА2, СА3 и СА4 гиппокампа, пре- и парасубикулом (Alexander et al. 2023).

Проекции из таламуса в РСК берут начало в ядрах переднемедиальном, латеральном латеродорзальном (ЛД) и реуниенс (РЕ) (van Groen, Wyss 1992). Полагают, что взаимодействия РСК и задней поясной коры с передним, дорзальным

медиальным и ЛД ядрами таламуса поддерживают различные аспекты когнитивных функций, включая пространственную обработку информации и память. Наибольшее количество информации о положении в пространстве поступает в РСК из задней теменной коры (Gianatti et al. 2023). Нейронную сеть от теменной коры до РСК представляют как градиент обработки информации от эгоцентрического к аллоцентрическому типу.

У людей с поражениями РСК обычно наблюдают нарушение перехода между эгоцентрическими и аллоцентрическими представлениями об окружающей среде, что является одной из причин нарушений пространственной навигации

(Pai, Yang 2013). Исследования показали, что передняя часть РСК функционально сходна с гиппокампом и участвует в обработке компонента памяти «что», а ее инактивация нарушала восприятие этого компонента (de Landeta et al. 2020). Из экспериментальных данных следует, что гиппокамп не единственный источник информации о расположении в пространстве и что РСК является центром распределенной нейронной сети, которая обменивается информацией о расположении с другими структурами (Gianatti et al. 2023). У грызунов РСК рассматривают как интегративный центр, выполняющий функции навигации и памяти (Powell et al. 2020).

У нейронов РСК и первичного зрительного поля V1 мышей обнаружена удивительно схожая пространственная настройка (Fischer et al. 2020). Модуляция активности отдельных нейронов была более выражена в РСК, чем в поле V1, причем свойства ответов стабильно сохранялись в течение многих недель, что указывает на возможность формирования пространственной памяти (Powell et al. 2020). Обычно различают поле V1 как эгоцентрическую перцептивную карту, а гиппокамп как аллоцентрическую когнитивную карту. Однако у нейронов поля V1 выявлены такие функции, как оценка расстояния, размера и мультисенсорная интеграция (Ekman et al. 2023). То, что нейроны поля V1 отображают карту зрительного мира, показано и для человека с помощью ФМРТ (Ekman et al. 2023). Нейроны поля V1 и связанного с ними верхнего двухолмия (ВД) участвуют в зрительно-пространственном обнаружении (Kim et al. 2026). Нейроны поля V1 реципрочно связаны и с клауструмом (Wang et al. 2023).

Благодаря реципрочным связям с различными корковыми и подкорковыми структурами, клауструм играет важную роль в функционировании всей сети (Kitanishi, Matsuo 2017) (рис. 1). У клауструма человека самое большое число связей на кубический миллиметр среди всех других структур мозга (Dillingham et al. 2017). Вентральная и дорзальная части клауструма связаны с ЭКм и ЭКл (Kitanishi, Matsuo 2017). Более дорзальная часть клауструма реципрочно связана преимущественно с ПФК, ОФК, островковой корой, а также с периринальной корой (из которой информация передается в ЭКл) (Tanné-Gariépy et al. 2002). При этом нейроны клауструма связаны с нейронами ЭК, срединных и теменных областей коры топографически (Wang et al. 2023). Ввиду связей с таламическим ядром РЕ (Vertes et al. 2006), через которое гиппокамп взаимодействует с мПФК (Dolleman-van der Weel et al. 2019), клауструм может играть

существенную роль в консолидации памяти (Dillingham et al. 2017). В клауструме имеются клетки, реагирующие на местоположение (Chen et al. 2023).

К настоящему времени получены новые сведения о специализации таламо-кортикальных нейронных цепей, включая зрительные (Guillamón-Vivancos et al. 2025). Кортико-таламо-кортикальные взаимодействия через таламические ядра более высокого порядка дополняют прямые связи между областями новой коры. Одно из ядер высшего порядка РЕ оказывает мощное возбуждающее действие на поле СА1, периринальную и энторинальную области коры, субикулум и парасубикулум. Ядро РЕ сильно иннервирует ОФК, РСК, переднюю поясную, прелимбическую, инфралимбическую, островковую и затылочную области коры, а также прилежащее ядро (ПЯ) стриатума (Vertes et al. 2006). Основными источниками возбуждения ядра РЕ являются орбитомедиальная, островковая и периринальная области коры, РСК, ЭК, а также область СА1/субикулум, клауструм, наружное коленчатое тело, ВД и педункулопонтинное ядро, а источником дофаминергической иннервации является вентральное поле покрышки (ВПП) (Vertes et al. 2006). Полагают, что ядро РЕ непосредственно участвует в решении зрительно-пространственных задач, а также в когнитивных задачах, связанных со стриато-кортикальными взаимодействиями (Vertes et al. 2022).

Значительный вклад в пространственное обучение и память у млекопитающих вносит ЛД ядро таламуса, относящееся к передней группе ядер, которое взаимосвязано с РСК и зрительной системой (Perry, Mitchell 2019). На крысах показано, что ЛД ядро получает возбуждение из РСК, первичных зрительных полей V1 и V2, наружного коленчатого тела и ВД, а также из пресубикулума (Thompson, Robertson 1987) и возбуждает постсубикулум (Shires et al. 2017). По мнению авторов работы (Perry, Mitchell 2019), ЛД ядро влияет на корково-корковые взаимодействия и совместно с расширенной гиппокампальной системой участвует в пространственной навигации.

Подушка таламуса, относительно недавно возникшая у приматов, получает иннервацию от многих корковых областей и участвует в различных интегративных функциях (Homman-Ludiye et al. 2020). В частности, она реципрочно связана с РСК, ПФК, ОФК и теменной корой (Homman-Ludiye et al. 2020). Подушка таламуса иннервирует также ЛД ядро и ВД (рис. 1). Данные о структурно-функциональной организации

ВД млекопитающих, его связей с БГ и их роли в организации сложных поведенческих реакций можно найти в ряде работ (Melleu, Canteras 2024). Так, информация из ВД может поступать в стриатум через латеральные задние, парафасцикулярные и ростральные интраламинарные ядра таламуса, а также в субталамическое ядро. Это ядро связано как с подкорковыми структурами, так и с различными областями коры, включая высшие. Через него ВД может влиять на активность БГ (рис. 1). Кроме того, ВД возбуждает дофаминергические структуры, от активности которых критически зависит активность БГ (Melleu, Canteras 2024).

Известные данные о характерных для БА структурных и функциональных нарушениях в нейронной сети, участвующей в восприятии ориентиров

При БА уменьшение объема и нарушение функционирования выявлены практически в большинстве структур, участвующих в пространственной навигации. У пациентов с БА с помощью фМРТ обнаружено значительное уменьшение объема гиппокампа (Kim et al. 2023). Для дезориентации при БА характерна дегенерация путей, связывающих гиппокамп с верхней теменной и задней поясной корой (Giannakopoulos et al. 2000). Нейровизуализация на доклиническом этапе у пациентов с БА и электрофизиологические исследования на генно-модифицированных грызунах, на которых моделировали БА, показали, что нарушение нейронной активности в ЭК предшествует нейродегенерации клеток (Igarashi 2023). Из этого следует, что на начальной стадии БА нарушения памяти и пространственной навигации вызваны дисфункцией ЭК, а не гибелью нейронов. У генно-модифицированных мышей типа APP-KI с нарушенной пространственной памятью нейроны ЭКм существенно утрачивали пространственную настройку, клетки решетки практически отсутствовали и ухудшалось переназначение клеток места в поле CA1 (Jun et al. 2020).

По мнению ряда авторов, одним из механизмов ухудшения пространственной памяти при БА является нарушение перекартирования в гиппокампе, связанное с отсутствием клеток решетки в ЭК (Jun et al. 2020). У мышей типа APP/PS1 еще до образования бляшек была нарушена индукция НМДА-зависимой ДП в пути от ЗИ к пирамидным клеткам поля CA3, а также связи CA3-CA3 (Viana da Silva et al. 2016; 2019). Кроме того, у мышей типа APP/PS1 повышено выделение ГАМК содержащими парвальбумин интер-

нейронами, которые проецируются на пирамидные клетки полей CA1 и CA3 (Hollnagel et al. 2019). Это обстоятельство может влиять как на активность пирамидных клеток, так и на взаимодействие между полями гиппокампа.

При БА обнаружена значительная потеря ткани в мезокортикально-лимбической системе, по сравнению с нигростриатной. Атрофия была выявлена в ОФК, ПЯ и медиальной височной доле (Iaccarino et al. 2020). При БА одной из первых поражается РСК, чья активность в норме увеличивается при использовании зрительных ориентиров для навигации (Fischer et al. 2020; Tan et al. 2013). У пациентов с БА, которые теряются даже в местах, где они раньше бывали много раз, объем РСК значительно снижен, в отличие от пациентов с лобно-височной деменцией (Tan et al. 2013). Кроме того, при пространственных нарушениях выявлено снижение функциональной связи между РСК и ПФК в эгоцентрической сети, а также между РСК и гиппокампом в аллоцентрической сети (Chen et al. 2021).

В нарушениях зрительно-пространственных способностей и памяти при БА участвует клауструм (Chen et al. 2023). При БА изменения выявлены во внешнем виде, структуре и объеме клауструма (Nikolenko et al. 2021). В передней части клауструма имеется большое количество клеток, реагирующих на местоположение, с характеристиками, сходными с гиппокампом и ЭК (Jankowski, O'Mara 2015). Однако у пациентов с БА в этой области клауструма наблюдали снижение нейронной активности и даже атрофию, что нарушало его пространственные реакции (Hashimoto, Masliah 1999). Связи клауструма с гиппокампом и ЭК, а также с затылочной, височно-теменной и лобной областями коры, т. е. с нейронной сетью, участвующей в пространственных способностях, указывают на его вовлечение в механизмы когнитивных нарушений в процессе прогрессирования БА (Plaza-Rosales et al. 2023; Smith et al. 2020).

У пациентов с БА объем таламуса и подушки таламуса значительно меньше в каждом полушарии, а разные части подушки таламуса слабее взаимодействуют между собой (Velioğlu et al. 2023). С БА связывают дисфункцию ядра PE (Dolleman-van der Weel et al. 2019). В посмертных исследованиях мозга пациентов с БА выявлена значительная атрофия не только ядра PE, но и ЛД ядра (Censi et al. 2024; Kim et al. 2023). Кроме того, при БА в ядрах PE и ЛД обнаружены многочисленные нейрофибриллярные клубки и нейропильные нити (Braak, Braak 1991). Ядро PE и передние ядра таламуса, к которым относят

и ЛД ядро, содержат нейроны, реагирующие на пространственные стимулы. Исследователи полагают, что, поскольку передние ядра таламуса играют решающую роль во многих аспектах пространственного кодирования и выполнения гиппокамп-зависимых задач, а ядро РЕ способствует когнитивному контролю, поражения этих ядер могут ухудшать гиппокамп-зависимое пространственное обучение (Mathiasen et al. 2020). Нейрофибрилярные клубки были обнаружены также в субталамическом ядре, особенно у пациентов с запущенной стадией БА (Mattila et al. 2002).

Помимо наиболее широко признанных причин БА, к которым относят чрезмерную агрегацию бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка и дефицит ацетилхолина, многочисленные исследования показали тесную связь дисфункции дофаминергической системы с возникновением и развитием этого заболевания (Zhang et al. 2025). Дофаминергический вход в гиппокамп из ВПП имеет решающее значение для гиппокамп-зависимой памяти, а изменения в дофаминергической системе среднего мозга, которые часто наблюдали при БА, способствуют ухудшению памяти и когнитивных функций (Cordella et al. 2018).

Существенную роль в развитии когнитивных нарушений и нарушений памяти при БА играет эндогенный нейромодулятор аденозин. Полагают, что в патологические эффекты при БА наиболее сильно вовлечены аденозиновые A2A рецепторы (Sun et al. 2024). С когнитивными нарушениями при БА, ранним проявлением которых является ухудшение пространственной навигации, связывают чрезмерную активацию A2A рецепторов (Ji et al. 2023). У пациентов с БА экспрессия гена A2A рецепторов значительно повышена в гиппокампе и ЭК и в меньшей степени во фронтальной коре (Gessi et al. 2021). На модели БА у мышей, вызванной внутрижелудочковым введением амилоидных пептидов (A β) и характеризующейся снижением ДП в области СА1 гиппокампа, показано, что увеличения экспрессии A2A рецепторов в синапсах гиппокампа достаточно для дефицита гиппокамп-зависимой памяти (Lopes et al. 2023).

Предлагаемый механизм влияния дофамина и аденозина на функционирование нейронной сети, участвующей в восприятии сенсорных стимулов

В схему нейронной сети, участвующей в пространственном восприятии и ориентации (рис. 1), включен клауструм, который взаимосвязан

со многими структурами, участвующими в восприятии пространства, включая гиппокамп, ЭК, а также затылочные, височно-теменные и лобные области коры (Chen et al. 2023; Plaza-Rosales et al. 2023; Smith et al. 2020). Полагают, что по характеру функционирования в нейронной сети клауструм сходен с таламическими ядрами (Borra et al. 2024). С учетом сходства функциональной организации нейронных цепей, включающих участки клауструма или одно из таламических ядер, нами было выдвинуто предположение, что механизм функционирования цепей К-БГ-Кл-К аналогичен механизму функционирования ассоциативных и лимбических нейронных цепей К-БГ-Т-К (Silkis 2026). Анализ особенностей функционирования цепей К-БГ-Т-К, участвующих в восприятии разномодальных сенсорных стимулов, был проведен нами ранее (Silkis 2007; 2023a; 2023b). Существенный вклад в активность нейронов в рассматриваемых цепях вносит дофамин, который воздействует на D1-рецепторы, расположенные на стрионигральных шипиковых клетках (дающих начало прямому растормаживающему пути через БГ), и на D2 рецепторы, расположенные на стриопаллидарных шипиковых клетках (дающих начало непрямому ингибирующему пути через БГ) (рис. 2).

При выделении дофамина в стриатуме и одновременной активации D1- и D2-рецепторов на шипиковых клетках в результате модификации синаптической передачи синергично усиливается растормаживание и ослабляется ингибирование клеток-мишеней БГ со стороны выходных ядер БГ (Silkis 2001) (рис. 2). Это приводит к дополнительному усилению активности нейронов в разных ядрах таламуса и частях клауструма, а также их клеток-мишеней в разных областях коры и в гиппокампе. Этот эффект реализуется только для тех клеток, для которых входящий сигнал (от объекта, являющегося ориентиром) был предпочтительным и сильно их активировал, так что поступающее от них возбуждение к шипиковым клеткам стриатума приводило к открыванию НМДА каналов.

Для тех клеток таламуса и коры, которые при этом слабо активировались, а их возбуждающее действие на шипиковые клетки было недостаточным для открывания НМДА каналов, правила дофамин-зависимой модификации возбуждающих входов к шипиковым клеткам противоположны по знаку (Silkis 2001). В результате усиливается ингибирование слабо возбужденных клеток-мишеней БГ, их активность дополнительно уменьшается и снижается возбуждение связанных с ними нейронов коры

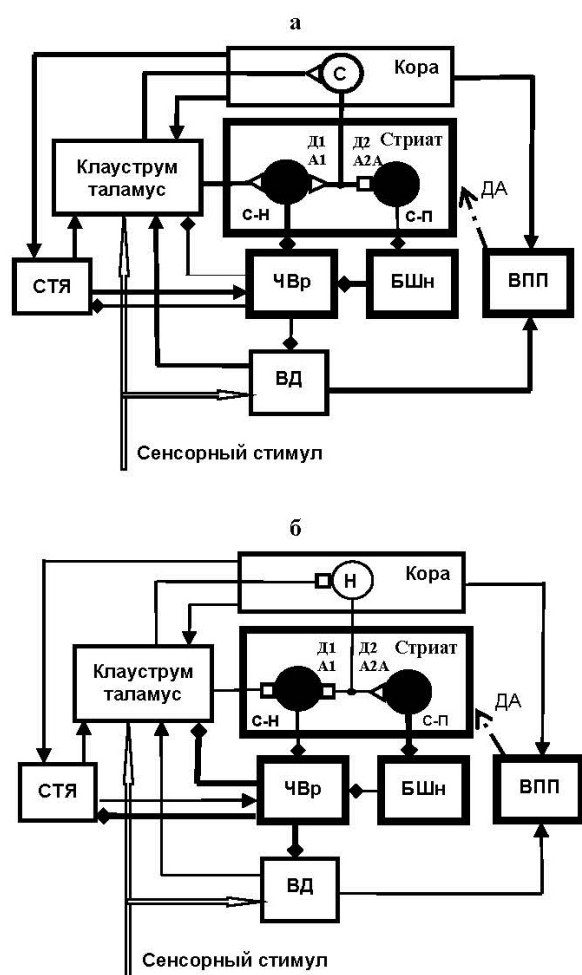


Рис. 2. Упрощенная схема нейронной цепи: кора — базальные ганглии — таламус (клауструм) — кора, участвующей в обработке информации. а. Обработка стимулов, являющихся предпочтительными и вызывающих сильные реакции (С). б. Обработка не предпочтительных стимулов, не вызывающих сильных реакций (Н). Стриат. — стриатум; D1 и D2 — рецепторы дофамина; A1 и A2A — рецепторы аденозина; С-Н — стрионигральные шипиковые клетки; С-П — стриопаллидарные шипиковые клетки; ЧВр — ретикулярная часть черного вещества; БШн — наружная часть бледного шара. Черные кружки — ГАМКергические клетки. Маленькие светлые треугольники и квадраты — потенцированные и депрессированные возбуждающие синаптические входы, соответственно. Толстые и тонкие линии — сильные и слабые входы соответственно. Прямоугольники, обозначающие ядра базальных ганглиев, очерчены более толстыми линиями, чем другие структуры. Остальные обозначения как на рисунке 1

и гиппокампа. Вследствие усиления возбуждения одних клеток и одновременного ослабления других в коре формируются контрастные нейронные отображения сенсорных стимулов (Silkis 2007; 2023a; 2023b).

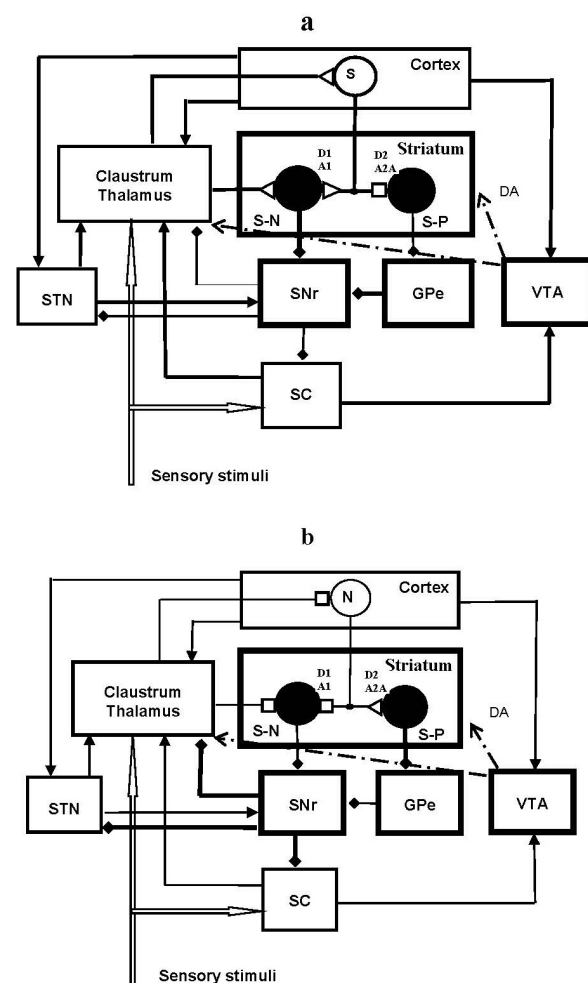


Fig. 2. Simplified schematic representation of the cortico-basal ganglia-thalamo (claustrum)-cortical neural loop involved in information processing. a. Processing of preferred stimuli that elicit strong responses (S). b. Processing of non-preferred stimuli that do not elicit strong responses (N). D1 and D2 — dopamine receptors. A1 and A2A — adenosine receptors. S-N — striatonigral spiny cells. S-P — striatopallidal spiny cells. SNr — reticular part of the substantia nigra. GPe — external part of the globus pallidus. Black circles represent GABAergic cells. Small light triangles and squares represent potentiated and depressed excitatory synaptic inputs, respectively. Thick and thin lines indicate strong and weak inputs, respectively. Rectangles representing basal ganglia nuclei are outlined with thicker lines than those representing other structures. See Fig. 1 for other abbreviations

К такому же характеру функционирования цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К должны приводить антагонисты связанных с Gi/0-белками аденозиновых A1 и связанных с Gs-белками аденозиновых A2A-рецепторов, которые ко-экспрессируются

на шипиковых клетках с D1- и D2-рецепторами соответственно (рис. 2). Воздействие аденозина на сильные возбуждающие входы к стрионигральным и стриопаллидарным клеткам должно способствовать индукции ДП и ДД соответственно (Silkis 2001). Антагонисты мускариновых M2- и M1-рецепторов, которые ко-экспрессируются на шипиковых клетках с D1- и D2-рецепторами соответственно, также могут ослабить ингибирование клеток-мишеней выходных ядер БГ и способствовать улучшению сенсорного восприятия.

Проведенный нами ранее анализ вклада дофамина в функционирование гиппокампальной формации показал, что воздействие на D1/D5-рецепторы на гранулярных клетках ЗИ, пирамидных нейронах поля СА1 и ПФК, способствуя индукции на них ДП, должно улучшать пространственное обучение (Silkis 2016). При действии дофамина на D1-рецепторы нейронное отображение выученной ассоциации «объект — место» в поле СА1 должно слабее искажаться не относящейся к ней информацией, поступающей из ЭК и таламуса (Silkis 2016). Поскольку объектом может являться ориентир, дофамин должен облегчать пространственную ориентацию.

Возможный механизм ухудшения пространственной ориентации при БА и предлагаемые подходы к ее улучшению

Так как одним из механизмов нарушения пространственной ориентации при БА может являться ухудшение восприятия ориентиров, поиск методов лечения этого симптома должен быть направлен на улучшение восприятия сенсорных стимулов. Лечение должно компенсировать характерные для БА снижение концентраций ацетилхолина и дофамина, увеличение экспрессии A2A рецепторов. Из предложенного механизма сенсорного восприятия следует, что улучшению восприятия при участии цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К должны способствовать агонисты дофаминовых D1- и D2-рецепторов, а также антагонисты аденозиновых A1- и A2A-рецепторов и мускариновых M1- и M2-рецепторов. Агонисты дофаминовых рецепторов могут компенсировать снижение уровня дофамина, а антагонисты аденозиновых A2A-рецепторов могут компенсировать их повышенную экспрессию. Однако системное использование антагонистов мускариновых рецепторов следует исключить, поскольку БА характеризуется дефицитом ацетилхолина (Chen et al. 2022). Использование антагонистов мускариновых рецепторов для лечения болезни Паркинсона

вызывало усиление патологии, характерной для БА (Fisher et al. 2003). Снижению воздействия на мускариновые рецепторы на шипиковых клетках могут способствовать антагонисты A2A-рецепторов, которые располагаются на холинергических интернейронах стриатума. Эти антагонисты должны способствовать индукции ДД на возбуждающих входах к этим интернейронам, что приведет к снижению их активности и уменьшению выделения ацетилхолина только в стриатуме (Silkis 2014).

Очевидно, что при системном введении лекарственных препаратов должна меняться активность нейронов не только в стриатуме, но и в других корковых и подкорковых структурах. Это приводит к нежелательным изменениям активности всей сети и появлению побочных эффектов. Так, к различным побочным эффектам приводит воздействие на дофаминергическую систему (Zhang et al. 2025). Воздействие на D1 рецепторы на проецирующихся в кору нейронах клауструма может играть существенную роль в появлении бреда (Borrito-Escuela, Fuxe 2020). В предшествующей работе (Silkis 2026) нами было указано на то, что галлюцинации и бред может вызвать необходимое для улучшения сенсорного восприятия повышение активности нейронов клауструма, таламуса и коры.

На основании проведенного нами анализа было сделано заключение, что для ослабления побочных эффектов при лечении неврологических заболеваний следует избирательно воздействовать на рецепторы тех типов, плотность которых в коре и гиппокампе невелика, так что активность нейронов в этих структурах должна зависеть в основном от степени ингибирования нейронов клауструма и таламуса со стороны БГ (Silkis 2026). С учетом известных данных о расположении рецепторов разных типов на нейронах анализируемых структур, было указано на то, что ослаблению побочных эффектов может способствовать снижение дозы дофаминовых препаратов в сочетании с использованием избирательных антагонистов A2A рецепторов (Silkis 2026).

Следует отметить, что число A2A-рецепторов в стриатуме значительно больше, чем в коре и гиппокампе, однако воздействие на A2A-рецепторы оказывает влияние на синаптическую пластичность в разных частях гиппокампа (Merighi et al. 2022). В согласии со сформулированными нами правилами модуляции (Silkis 2002) показано, что активация A2A-рецепторов способствует индукции ДП в синапсах, образованных коллатеральными Шэффера на пирамидных клетках поля СА1 (Mouro et al. 2018), а также

усиливает активность тормозных интернейронов гиппокампа и увеличивает высвобождение ГАМК (Cunha, Ribeiro 2000). У мышей типа APPPS1 наблюдали увеличение выделения ГАМК содержащими парвальбумин интернейронами, иннервирующими пирамидные клетки полей CA1 и CA3 (Hollnagel et al. 2019). Поэтому, с одной стороны, аденозин через A2A-рецепторы может усилить дисинаптическое торможение пирамидных клеток в гиппокампе, а с другой — он может контролировать связи между тормозными интернейронами, способствуя растормаживанию пирамидных клеток поля CA1 и усилению их возбуждения. Исследователи (Silva et al. 2018) предположили, что восстановление амплитуды ДП у трансгенных мышей типа 3xTg с БА и дефицитом памяти при использовании антагонистов A2A-рецепторов было связано с растормаживанием. Результирующий эффект должен зависеть от соотношения силы возбуждения и торможения основной клетки. У мышей типа APP/PS1 избирательный антагонист A2A-рецепторов SCH58261 восстанавливал ДП и баланс возбуждения/торможения в ЗИ (Ji et al. 2023).

Использование антагонистов A2A-рецепторов для лечения БА должно быть полезным еще и потому, что повышенная экспрессия этих рецепторов и их активация аденозином могут привести к чрезмерному возбуждению интернейронов, их гибели и последующему гипервозбуждению в нейронных сетях (Leitch 2024). Выявленная в моделях БА на мышах сетевая гипервозбудимость могла приводить к нейродегенерации (Palor et al. 2007). Потерю содержащих парвальбумин тормозных интернейронов связывают со снижением когнитивных функций и ухудшением памяти при БА (Leitch 2024). Следует отметить, что и в новой коре стабильность тормозной передачи зависит от активации A2A-рецепторов, а избирательный антагонист A2A-рецепторов SCH58261 влиял на торможение пирамидных клеток (Roseti et al. 2008). Из предлагаемого механизма следует, что инактивация A2A-рецепторов может улучшать когнитивные функции при БА за счет изменений функционирования БГ, коры и гиппокампа. При этом снижение дозы дофаминергических препаратов может ослабить побочные эффекты.

С целью компенсации дефицита ацетилхолина при БА ранее использовали средства, непосредственно повышающие его концентрацию или ингибиторы холинэстеразы. Однако они приводят к побочным эффектам, так как при их системном введении одновременно активируются все типы холинорецепторов в разных

структурах, причем стриатные, гиппокампальные и кортикальные нейроны по-разному реагируют на ацетилхолин. Воздействие на M1-рецепторы в гиппокампе, коре и клауструме обладает прокогнитивным потенциалом. Из правил модуляции (Silkis 2002) следует, что воздействие на M1/M3- и M2/M4-рецепторы должно способствовать соответственно увеличению и снижению активности постсинаптических нейронов в разных структурах.

Проведенный нами ранее анализ возможных механизмов влияния различных концентраций ацетилхолина на функционирование гиппокампа показал, что при характерном для БА снижении в гиппокампе концентрации ацетилхолина и плотности M1/M3-рецепторов, а также увеличении связывания M2-рецепторов могут уменьшаться реакции пирамидных нейронов полей CA3 и CA1 на возбуждение, поступающее из ЭК (Silkis, Markevich 2016). Вследствие этого взаимодействие информации, хранящейся в коре, с информацией об эпизоде, хранящейся в гиппокампе, должно затрудняться, что может лежать в основе нарушений извлечения информации из памяти при БА (Silkis, Markevich 2016). С учетом снижения иммунореактивности M1-рецепторов и увеличения связываемости M4-рецепторов в клауструме и коре при БА из правил модуляции следует, что при воздействии на M4-рецепторы должна уменьшиться активность нейронов клауструма и коры и, следовательно, возбуждение их клеток-мишеней в стриатуме. В результате должна ухудшиться обработка сенсорной информации в цепях К-БГ-Кл-К и К-БГ-Т-К.

Известные данные об ослаблении симптомов БА в результатах воздействия на рецепторы дофамина, аденозина и ацетилхолина — свидетельства в пользу следствий предлагаемого механизма

Большинство данных о роли дофамина в ослаблении ряда симптомов БА получено в экспериментах на трансгенных мышах, на которых моделировали БА. Выявлена зависимость распознавания объектов и консолидации памяти от активности дофаминергической системы (Guzmán-Ramos et al. 2012). Усиление воздействия на дофаминовые D1/D5-рецепторы должно способствовать индукции ДП на нейронах разных структур. Действительно, консолидации памяти на распознавание объектов способствовала активация D1/D5-рецепторов в передней РСК (de Landeta et al. 2022). Долговременное хранение информации в передней

РСК, регулируемое через D1/D5-рецепторы, зависело от функционального взаимодействия между ней и дорсальным гиппокампом (Katche et al. 2013). Наоборот, антагонисты D1/D5-рецепторов или инактивация ВПП, чьи дофаминергические клетки иннервируют РСК, другие области коры, гиппокамп и ПЯ, приводили к амнезии (de Landeta et al. 2022).

Повреждение дофаминергических нейронов среднего мозга предотвращало индукцию ДП в пути СА3-СА1 и ухудшало память на распознавание объектов, тогда как активация дофаминергических клеток ВПП с помощью оптогенетической стимуляции восстанавливала функционирование гиппокампа (Ficchi et al. 2025). Значительно улучшало память распознавания объектов и пространственную память у трансгенных мышей введение леводопы (Ambrée et al. 2009). Однако системное введение леводопы может приводить к различным побочным эффектам (Zhang et al. 2025). Побочные эффекты вызывал и агонист дофаминовых рецепторов ропинирол, хотя он улучшал пространственное обучение и память у мышей с дефицитом памяти, вызванным Aβ₂₅₋₃₅ (Chakkittukandiyil et al. 2024).

К настоящему времени появляется все больше свидетельств в пользу антагонистов A2A-рецепторов для обучения, памяти и облегчения симптомов БА (Takahashi et al. 2008). Данные, полученные в основном в экспериментальных моделях этой болезни на грызунах, выявили зависимость эффектов от изменений синаптической пластичности. Так, показано, что избирательные антагонисты A2A-рецепторов усиливали синаптическую передачу в гиппокампе и значительно улучшали пространственную память у мышей типа APP/PS1, характеризующихся дефицитом памяти (Ji et al. 2023; Silva et al. 2018). У этих мышей наблюдали восстановление ДП в ЗИ и ДП ассоциативных связей между нейронами поля СА3 (Ji et al. 2023; Viana da Silva et al. 2016; 2019). По-видимому, важную роль в улучшении пространственной памяти играет то обстоятельство, что связи СА3-СА3 позволяют восстанавливать полные пространственные воспоминания на основе неполных наборов подсказок (Nakazawa et al. 2002).

На модели БА у мышей, которым в желудочек вводили амилоидные пептиды (Aβ), показано, что антагонист A2A-рецепторов SCH58261 предотвращал ослабление ДП в поле СА1 и улучшал гиппокамп-зависимую память (Lopes et al. 2023). Использование SCH58261 не только ослабляло когнитивные нарушения, но и снижало экспрессию биомаркеров БА, включая амилоиды

Aβ и гиперфосфорилирование тау-белков (Sun et al. 2024). Полагают, что нейропротекцию потенциально способен обеспечить антагонист A2A-рецепторов истрадефиллин, уже одобренный для лечения болезни Паркинсона (Franco et al. 2020). Лечение истрадефиллином в низких дозах улучшало пространственную память у мышей с амилоидными бляшками, подтверждая вывод о том, что блокаторы A2A-рецепторов могут противодействовать проблемам с памятью у пациентов с БА (Orr et al. 2018). Примечательно, что истрадефиллин не только улучшал когнитивные показатели у крыс с ослаблением дофаминергического входа в ПФК, но и способствовал повышению уровня дофамина в ПФК (Kadowaki Horita et al. 2013), что также должно способствовать улучшению сенсорного восприятия.

Хотя агонисты M1-рецепторов обладают прокогнитивным потенциалом, их клиническое применение ограничено значительными побочными эффектами (Ibrahim et al. 2025). Побочные эффекты часто возникают в результате холинергической стимуляции периферической парасимпатической системы (Gauthier et al. 2025). Для предотвращения последних при лечении БА и шизофрении был разработан и одобрен препарат ксаномелин/тропиум хлорид, в котором ксаномелин действует как агонист M1- и M4-рецепторов в головном мозге, а тропиум хлорид снижает периферические холинергические побочные эффекты (Syed 2025). Недавно был разработан препарат VU0486846, который связывается с аллостерическим участком на M1-рецепторе, увеличивая его сродство с ацетилхолином и усиливая активность рецептора только при наличии исходного нейромедиатора. Использование VU0486846 привело к улучшению распознавания новых объектов и водном лабиринте Морриса у мышей типа APP/PS1, а также снизило патологию Aβ и ослабило нейровоспаление (Ibrahim et al. 2025).

Новые исследования с использованием переносных оптогенетических и хемотропических технологий продемонстрировали возможность избирательного воздействия на экспрессирующие парвальбумин ГАМКергические интернейроны с целью восстановления баланса возбуждения и торможения в мозге животных. Было показано, что антагонисты A2A-рецепторов могут предотвращать гибель интернейронов и гипервозбуждение основных клеток (Leitch 2024). По мнению ряда авторов, эти интернейроны могут стать важными мишенями при разработке будущих методов лечения пациентов с БА (Leitch 2024).

Таким образом, различные клинические и экспериментальные данные (Gessi et al. 2021; Ibrahim et al. 2025; Merighi et al. 2022; Viana da Silva et al. 2016) свидетельствуют в пользу предлагаемого механизма, из которого следует, что препараты, разрабатываемые для лечения пациентов с БА, должны представлять собой сочетание антагонистов A2A-рецепторов с низкими дозами дофаминергических препаратов и современных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов. Следует отметить, что употребление кофеина, который является неизбирательным антагонистом аденозиновых рецепторов, также снижает когнитивные нарушения у пациентов с БА (Chen 2014). Получены доказательства того, что кофеин оказывает свое нейропротекторное действие за счет антагонистического связывания с A2A-рецепторами (Merighi et al. 2023). Клинические исследования показали, что кофеин является нормализатором когнитивных функций и обладает нейропротекторным действием (M Yelanchezian et al. 2022).

Сопоставление предлагаемого механизма ориентирования и памяти с известными гипотезами о характере функционирования сети навигации

Предлагаемый механизм базируется на данных о том, что в пространственной памяти и навигации участвует сложная нейронная сеть, состоящая из многих взаимосвязанных корково-подкорковых структур, которые образуют параллельно функционирующие нейронные цепи. В результате их функционирования в сенсорных и высших областях коры, а также в связанном с ними гиппокампе формируются и сохраняются нейронные отображения ориентиров. На это указывают данные о наличии клеток места не только в гиппокампе, но и в других структурах большой нейронной сети, анатомически и функционально взаимосвязанной с гиппокампом (Dumont, Taube 2015).

Высказанное рядом авторов (McNaughton, Bannerman 2024) предположение о том, что гиппокамп реагирует на эфферентные копии целей, закодированных в других областях, обладает сходством с предлагаемым нами механизмом. Многие нейроны полей места в гиппокампе и стриатуме (входной структуре БГ) одинаково реагировали на изменения зрительного контекста (Mizumori et al. 2004), что свидетельствует об их взаимозависимом функционировании и согласуется с предлагаемым нами механизмом. Сделано предположение, что гиппокамп и стриатум необходимы, когда крысам

приходится корректировать навигацию в среде с подсказками, причем стриатум вовлекается в активность первым (Gasser et al. 2020).

То, что стриатум выступает в качестве ключевого элемента кортико-стриатно-таламусной сети, опосредующей пространственную обработку, предположено рядом авторов (Kamishina et al. 2008). В отличие от этого предположения, в предлагаемом нами механизме обработка осуществляется не в цепях К-стриатум-Т, а в цепях К-БГ-Кл-К, ГИПП-БГ-РЕ-ГИПП и К-БГ-Т-К, так как, во-первых, стриатум не проецируется в таламус, а, во-вторых, для восприятия информации необходимо прохождение сигналов через все ядра БГ и их возвращение в кору. Существует мнение, что к дефициту пространственной памяти и ухудшению навигации при БА приводят нарушения картирования и перекартирования в сети, связывающей гиппокамп с ЭК (Silva, Martínez 2023). С точки зрения предлагаемого нами механизма гиппокамп и ЭК являются лишь звеньями сложной сети, в которой перестройка активности происходит в каждом ее элементе.

В литературе (Herrero et al. 2002) высказано предположение, что положительную обратную связь с «правильным» входным сигналом обеспечивают кортикофугальные проекции, которые одновременно подавляют нерелевантную информацию. Но, в отличие от этой точки зрения, в предлагаемом нами механизме выделение сильных сигналов («предпочтительных» ориентиров) одновременно с подавлением остальных сигналов осуществляется в цепях К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К, причем этот эффект реализуется не за счет кортикофугальных проекций, а вследствие усиления растормаживания определенных клеток таламуса и клауструма одновременно с ингибированием других нейронов в этих структурах со стороны выходных ядер БГ. Ключевую роль в этом процессе играет модификация эффективности возбуждательных входов к шипиковым клеткам стриатума под действием нейромодуляторов, в частности, дофамина. Также в литературе встречается мнение, что дофамин может служить для дифференцированного регулирования нейронной обработки таким образом, чтобы наиболее успешная ее форма оказывала сильное влияние на выбор ответа (Mizumori et al. 2009).

Заключение

Известно, что БА является одной из основных причин деменции в мире. Число пациентов с этим заболеванием превышает 50 млн человек.

Только в США БА выявлена у 6,2 млн человек в возрасте 65 лет и старше (Udo et al. 2025). По прогнозам, БА станет наиболее значительной проблемой здравоохранения в XXI в. с предполагаемым числом больных деменцией в 131,5 млн человек к 2050 г. (M Yelanchezian et al. 2022). Большой распространенностью БА вызвана необходимость поиска путей ослабления различных симптомов этого заболевания, причем его сложная патофизиология требует комбинированных методов лечения.

В настоящей работе проведен анализ возможных механизмов появления одного из симптомов БА — ухудшения пространственной ориентации вследствие нарушения восприятия ориентиров (в частности, зрительных). Использован предложенный нами ранее унифицированный механизм сенсорного восприятия в нейронных цепях К-БГ-Т-К, который применим к обработке разномодальных стимулов, служащих ориентирами (зрительных, звуковых или обонятельных) (Silkis 2023a; 2023b). В сенсорном восприятии участвуют также цепи К-БГ-Кл-К и ГИПП-БГ-РЕ-ГИПП, функционирование которых зависит от влияний различных нейромодуляторов (Silkis 2026).

Из результатов проведенного анализа следует, что для улучшения зрительного восприятия и ориентации при БА могут быть полезны антагонисты аденозиновых A2A-рецепторов в сочетании с небольшими дозами дофаминовых препаратов и современных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов. Совместное использование этих трех типов препаратов в определенной дозировке должно не только компенсировать характерные для БА

снижение уровней дофамина и ацетилхолина, увеличение экспрессии A2A-рецепторов и снижение связываемости M1-рецепторов, но и минимизировать побочные эффекты. Кроме того, антагонисты A2A-рецепторов и аллостерические модуляторы M1-рецепторов оказывают нейропротекторное действие.

Воздействие на A2A-рецепторы является одним из ключевых факторов ауторегуляции сосудов в мозге (Udo et al. 2025). Ряд авторов полагают, что при БА высокоизбирательный антагонист A2A рецепторов истрадефиллин может способствовать распознаванию новых объектов и выполнению пространственных задач благодаря нормализации функционирования сосудов. Хотя имеются данные, свидетельствующие о потенциально защитной роли умеренного потребления неспецифического антагониста аденозиновых рецепторов кофеина против прогрессирования БА, но его эффект зависит от дозы, генетических факторов и времени воздействия (Ashfaq et al. 2025). Для выявления тех, кому кофеин с большой вероятностью принесет пользу, и для установления оптимальных доз необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

References

- Alexander, A. S., Place, R., Starrett, M. J. et al. (2023) Rethinking retrosplenial cortex: Perspectives and predictions. *Neuron*, vol. 111, no. 2, pp. 150–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.11.006> (In English)
- Ambrée, O., Richter, H., Sachser, N. et al. (2009) Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, vol. 30, no. 8, pp. 1192–1204. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010> (In English)
- Ashfaq, Z., Younas, Z., Nathaniel, E. et al. (2025) Association between caffeine intake and alzheimer's disease progression: A systematic review. *Cureus Journal of Medical Science*, vol. 17, no. 3, article e80923. <https://doi.org/10.7759/cureus.80923> (In English)
- Blackwell, A. A., Jodelka, F. M., Lake, R. I. et al. (2023) Spatial disorientation under dark conditions across development in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuroscience*, vol. 511, pp. 53–69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.12.012> (In English)
- Borra, E., Ballestrazzi, G., Biancheri, D. et al. (2024) Involvement of the claustrum in the cortico-basal ganglia circuitry: connectional study in the non-human primate. *Brain Structure & Function*, vol. 229, no. 5, pp. 1143–1164. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02784-6> (In English)
- Borroto-Escuela, D. O., Fuxe, K. (2020) On the G protein-coupled receptor neuromodulation of the claustrum. *Neurochemical Research*, vol. 45, no. 1, pp. 5–15. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02822-4> (In English)
- Braak, H., Braak, E. (1991) Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathologica*, vol. 81, no. 3, pp. 261–268. <https://doi.org/10.1007/BF00305867> (In English)

- Carlesimo, G. A., Lombardi, M. G., Caltagirone, C., Barban, F. (2015) Recollection and familiarity in the human thalamus. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, vol. 54, pp. 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.006> (In English)
- Censi, S., Sestieri, C., Punzi, M. et al. (2024) “Back to Braak”: Role of nucleus reuniens and subcortical pathways in Alzheimer’s disease progression. *Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease*, vol. 11, no. 4, pp. 1030–1040. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.42> (In English)
- Chakkittukandiyil, A., Chakraborty, S., Kothandan, R. et al. (2024) Side effects based network construction and drug repositioning of ropinirole as a potential molecule for Alzheimer’s disease: An *in-silico*, *in-vitro*, and *in-vivo* study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 42, no. 20, pp. 10785–10799. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2258968> (In English)
- Chen, J. F. (2014) Adenosine receptor control of cognition in normal and disease. *International Review of Neurobiology*, vol. 119, pp. 257–307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00012-X> (In English)
- Chen, L., Christenson Wick, Z., Vetere, L. M. et al. (2023) Progressive excitability changes in the medial entorhinal cortex in the 3xtg mouse model of Alzheimer’s disease pathology. *Journal of Neuroscience*, vol. 43, no. 44, pp. 7441–7454. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1204-23.2023> (In English)
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S.-L., Hong, F. F. (2022) Role of cholinergic signaling in Alzheimer’s disease. *Molecules*, vol. 27, no. 6, article 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816> (In English)
- Chen, Q., Qing, Z., Jin, J. et al. (2021) Ego- and allo-network disconnection underlying spatial disorientation in subjective cognitive decline. *Cortex*, vol. 137, pp. 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.12.022> (In English)
- Cordella, A., Krashia, P., Nobili, A. et al. (2018) Dopamine loss alters the hippocampus-nucleus accumbens synaptic transmission in the Tg2576 mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiological Diseases*, vol. 116, pp. 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.006> (In English)
- Cunha, R. A., Ribeiro, J. A. (2000) Purinergic modulation of [³H] GABA release from rat hippocampal nerve terminals. *Neuropharmacology*, vol. 39, no. 7, pp. 1156–1167. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00237-3) (In English)
- De Landeta, A. B., Medina, J. H., Kathe, C. (2022) Dopamine D1/D5 receptors in the retrosplenial cortex are necessary to consolidate object recognition memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 16, article 922971. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.922971> (In English)
- De Landeta, A. B., Pereyra, M., Medina, J. H., Kathe, C. (2020) Anterior retrosplenial cortex is required for long-term object recognition memory. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, article 4002. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60937-z> (In English)
- De Landeta, A. B., Pereyra, M., Miranda, M. et al. (2021) Functional connectivity of anterior retrosplenial cortex in object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 186, article 107544. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107544> (In English)
- Dillingham, C. M., Jankowski, M. M., Chandra, R. et al. (2017) The claustrum: Considerations regarding its anatomy, functions and a programme for research. *Brain and Neuroscience Advances*, vol. 1, article 2398212817718962. <https://doi.org/10.1177/2398212817718962> (In English)
- Dolleman-van der Weel, M. J., Griffin, A. L., Ito, H. T. et al. (2019) The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior. *Learning and Memory*, vol. 26, no. 7, pp. 191–205. <https://doi.org/10.1101/lm.048389.118> (In English)
- Dumont, J. R., Taube, J. S. (2015) The neural correlates of navigation beyond the hippocampus. *Progress in Brain Research*, vol. 219, pp. 83–102. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.03.004> (In English)
- Ekman, M., Kusch, S., de Lange, F. P. (2023) Successor-like representation guides the prediction of future events in human visual cortex and hippocampus. *Elife*, vol. 12, article e78904. <https://doi.org/10.7554/eLife.78904> (In English)
- Ficchi, S., Cauzzi, E., La Barbera, L. et al. (2025) Optogenetic stimulation of midbrain dopaminergic neurons rescues hippocampal synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Translational Psychiatry*, vol. 15, no. 1, article 371. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03588-w> (In English)
- Fischer, L. F., Mojica Soto-Albors, R., Buck, F., Harnett, M. T. (2020) Representation of visual landmarks in retrosplenial cortex. *Elife*, vol. 9, article e51458. <https://doi.org/10.7554/eLife.51458> (In English)
- Fisher, A., Pittel, Z., Haring, R. et al. (2003) M₁ muscarinic agonists can modulate some of the hallmarks in Alzheimer’s disease: Implications in future therapy. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 20, no. 3, pp. 349–356. <https://doi.org/10.1385/JMN:20:3:349> (In English)
- Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Casanovas, M. et al. (2020) Adenosine A_{2A} receptor antagonists affects NMDA glutamate receptor function. Potential to address neurodegeneration in Alzheimer’s disease. *Cells*, vol. 9, no. 5, article 1075. <https://doi.org/10.3390/cells9051075> (In English)
- Gasser, J., Pereira de Vasconcelos, A., Cosquer, B. et al. (2020) Shifting between response and place strategies in maze navigation: Effects of training, cue availability and functional inactivation of striatum or hippocampus in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 167, article 107131. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107131> (In English)
- Gauthier, S., Therriault, J., Rosa-Neto, P. (2025) Cholinergic therapy in Alzheimer disease. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 211, pp. 155–159. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-19088-9.00015-9> (In English)

- Gessi, S., Poloni, T. E., Negro, G. et al. (2021) A_{2A} adenosine receptor as a potential biomarker and a possible therapeutic target in Alzheimer's disease. *Cells*, vol. 10, no. 9, article 2344. <https://doi.org/10.3390/cells10092344> (In English)
- Gianatti, M., Garvert, A. C., Lenkey, N. et al. (2023) Multiple long-range projections convey position information to the agranular retrosplenial cortex. *Cell Reports*, vol. 42, no. 9, article 113109. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113109> (In English)
- Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M. et al. (2000) Neural substrates of spatial and temporal disorientation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, vol. 100, no. 2, pp. 189–195. <https://doi.org/10.1007/s004019900166> (In English)
- Guillamón-Vivancos, T., Aníbal-Martínez, M., Puche-Aroca, L. et al. (2025) Sensory modality-specific wiring of thalamocortical circuits. *Nature Review Neuroscience*, vol. 26, no. 10, pp. 623–641. <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00945-y> (In English)
- Guzmán-Ramos, K., Moreno-Castilla, P., Castro-Cruz, M. et al. (2012) Restoration of dopamine release deficits during object recognition memory acquisition attenuates cognitive impairment in a triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Learning and Memory*, vol. 19, no. 10, pp. 453–460. <https://doi.org/10.1101/lm.026070.112> (In English)
- Hashimoto, M., Masliah, E. (1999) Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, vol. 9, pp. 707–720. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00552.x> (In English)
- Herrero, M. T., Barcia, C., Navarro, J. M. (2002) Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nervous System*, vol. 18, no. 8, pp. 386–404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1> (In English)
- Hollnagel, J. O., Elzoheiry, S., Gorgas, K. et al. (2019) Early alterations in hippocampal perisomatic GABAergic synapses and network oscillations in a mouse model of Alzheimer's disease amyloidosis. *PLoS One*, vol. 14, no. 1, article e0209228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209228> (In English)
- Homman-Ludiyé, J., Mundinano, I. C., Kwan, W. C. et al. (2020) Extensive connectivity between the medial pulvinar and the cortex revealed in the marmoset monkey. *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 3, pp. 1797–1812. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz203> (In English)
- Huang, C. C., Rolls, E. T., Hsu, C. H. et al. (2021) Extensive cortical connectivity of the human hippocampal memory system: Beyond the “What” and “Where” dual stream model. *Cerebral Cortex*, vol. 31, no. 10, pp. 4652–4669. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab113> (In English)
- Iaccarino, L., Sala, A., Caminiti, S. P. et al. (2020) *In vivo* MRI structural and PET metabolic connectivity study of dopamine pathways in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 75, no. 3, pp. 1003–1016. <https://doi.org/10.3233/JAD-190954> (In English)
- Ibrahim, K. S., Colson, T. L., Ferguson, S. S. G., Abd-Elrahman, K. S. (2025) Positive allosteric modulation of M1 mAChRs with VU0486846 reverses cognitive deficits in male APPswe/PSEN1deltaE9 Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*, vol. 280, article 110654. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110654> (In English)
- Igarashi, K. M. (2023) Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, vol. 46, no. 2, pp. 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.006> (In English)
- Jankowski, M. M., O'Mara, S. M. (2015) Dynamics of place, boundary and object encoding in rat anterior claustrum. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 9, article 250. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00250> (In English)
- Ji, Q., Yang, Y., Xiong, Y. et al. (2023) Blockade of adenosine A_{2A} receptors reverses early spatial memory defects in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by promoting synaptic plasticity of adult-born granule cells. *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 15, no. 1, article 187. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01337-z> (In English)
- Jun, H., Bramian, A., Soma, S. et al. (2020) Disrupted place cell remapping and impaired grid cells in a knockin model of Alzheimer's disease. *Neuron*, vol. 107, no. 6, pp. 1095–1112.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.023> (In English)
- Kadowaki Horita, T., Kobayashi, M., Mori, A. et al. (2013) Effects of the adenosine A_{2A} antagonist istradefylline on cognitive performance in rats with a 6-OHDA lesion in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berlin)*, vol. 230, no. 3, pp. 345–352. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3158-x> (In English)
- Kamishina, H., Yurcisin, G. H., Corwin, J. V., Reep, R. L. (2008) Striatal projections from the rat lateral posterior thalamic nucleus. *Brain Research*, vol. 1204, pp. 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.094> (In English)
- Katche, C., Dorman, G., Gonzalez, C. et al. (2013) On the role of retrosplenial cortex in long-lasting memory storage. *Hippocampus*, vol. 23, no. 4, pp. 295–302. <https://doi.org/10.1002/hipo.22092> (In English)
- Kim, J., Beltramo, R., Poort, J. (2026) Contributions of superior colliculus and primary visual cortex to visual spatial detection in freely moving mice. *Current Biology*, vol. 36, no. 6, pp. 1562–1570.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2026.01.077> (In English)
- Kim, G. W., Park, K., Jeong, G. W. (2023) Early detection of Alzheimer's disease in postmenopausal women using thalamic subnuclear volumetry. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 21, article 6844. <https://doi.org/10.3390/jcm12216844> (In English)
- Kitanishi, T., Matsuo, N. (2017) Organization of the claustrum-to-entorhinal cortical connection in mice. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 2, pp. 269–280. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1360-16.2016> (In English)

- Latuske, P., Kornienko, O., Kohler, L., Allen, K. (2018) Hippocampal remapping and its entorhinal origin. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 11, article 253. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00253> (In English)
- Leitch, B. (2024) Parvalbumin interneuron dysfunction in neurological disorders: Focus on epilepsy and Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 10, article 5549. <https://doi.org/10.3390/ijms25105549> (In English)
- Lithfous, S., Dufour, A., Després, O. (2013) Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, vol. 12, no. 1, pp. 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.007> (In English)
- Lopes, C. R., Silva, A. C., Silva, H. B. et al. (2023) Adenosine A_{2A} receptor up-regulation pre-dates deficits of synaptic plasticity and of memory in mice exposed to A β_{1-42} to model early Alzheimer's disease. *Biomolecules*, vol. 13, no. 8, article 1173. <https://doi.org/10.3390/biom13081173> (In English)
- Ma, Q., Rolls, E. T., Huang, C. C. et al. (2022) Extensive cortical functional connectivity of the human hippocampal memory system. *Cortex*, vol. 147, pp. 83–101. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.11.014> (In English)
- Mathiasen, M. L., O'Mara, S. M., Aggleton, J. P. (2020) The anterior thalamic nuclei and nucleus reuniens: So similar but so different. *Neuroscience and BioBehavioral Reviews*, vol. 119, pp. 268–280. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.10.006> (In English)
- Mattila, P., Togo, T., Dickson, D. W. (2002) The subthalamic nucleus has neurofibrillary tangles in argyrophilic grain disease and advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, vol. 320, no. 1–2, pp. 81–85. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00006-x) (In English)
- McNaughton, N., Bannerman, D. (2024) The homogenous hippocampus: How hippocampal cells process available and potential goals. *Progress in Neurobiology*, vol. 240, article 102653. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102653> (In English)
- Melleu, F. F., Canteras, N. S. (2024) Pathways from the superior colliculus to the basal ganglia. *Current Neuropharmacology*, vol. 22, no. 9, pp. 1431–1453. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230911102118> (In English)
- Merighi, S., Borea, P. A., Varani, K. et al. (2022) A_{2A} Adenosine receptor antagonists in neurodegenerative diseases. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 29, no. 24, pp. 4138–4151. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211129122550> (In English)
- Merighi, S., Travagli, A., Nigro, M. et al. (2023) Caffeine for prevention of Alzheimer's disease: Is the A_{2A} adenosine receptor its target? *Biomolecules*, vol. 13, no. 6, article 967. <https://doi.org/10.3390/biom13060967> (In English)
- Miller, A. M., Vedder, L. C., Law, L. M., Smith, D. M. (2014) Cues, context, and long-term memory: The role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, article 586. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00586> (In English)
- Mizumori, S. J., Puryear, C. B., Martig, A. K. (2009) Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behavioral Brain Research*, vol. 199, no. 1, pp. 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.014> (In English)
- Mizumori, S. J., Yeshenko, O., Gill, K. M., Davis, D. M. (2004) Parallel processing across neural systems: Implications for a multiple memory system hypothesis. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 82, no. 3, pp. 278–298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.07.007> (In English)
- Mouro, F. M., Rombo, D. M., Dias, R. B. et al. (2018) Adenosine A_{2A} receptors facilitate synaptic NMDA currents in CA1 pyramidal neurons. *British Journal of Pharmacology*, vol. 175, no. 23, pp. 4386–4397. <https://doi.org/10.1111/bph.14497> (In English)
- M Yelanchezian, Y. M., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., Kwakowsky, A. (2022) Neuroprotective effect of caffeine in Alzheimer's disease. *Molecules*, vol. 27, no. 12, article 3737. <https://doi.org/10.3390/molecules27123737> (In English)
- Nakazawa, K., Quirk, M. C., Chitwood, R. A. et al. (2002) Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall. *Science*, vol. 297, no. 5579, pp. 211–218. <https://doi.org/10.1126/science.1071795> (In English)
- Nikolenko, V. N., Rizaeva, N. A., Beeraka, N. M. et al. (2021) The mystery of claustral neural circuits and recent updates on its role in neurodegenerative pathology. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 17, no. 1, article 8. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00181-1> (In English)
- O'Mara, S. M., Aggleton, J. P. (2019) Space and memory (far) beyond the hippocampus: Many subcortical structures also support cognitive mapping and mnemonic processing. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 13, article 52. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00052> (In English)
- Orr, A. G., Lo, I., Schumacher, H. et al. (2018) Istradefylline reduces memory deficits in aging mice with amyloid pathology. *Neurobiology of Disease*, vol. 110, pp. 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.10.014> (In English)
- Pai, M. C., Yang, Y. C. (2013) Impaired translation of spatial representation in young onset Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer Research*, vol. 10, no. 1, pp. 95–103. (In English)
- Palop, J. J., Chin, J., Roberson, E. D. et al. (2007) Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, vol. 55, no. 5, pp. 697–711. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.025> (In English)
- Perry, B. A. L., Mitchell, A. S. (2019) Considering the evidence for anterior and laterodorsal thalamic nuclei as higher order relays to cortex. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 12, article 167. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00167> (In English)

- Plaza-Rosales, I., Brunetti, E., Montefusco-Siegmund, R. et al. (2023) Visual-spatial processing impairment in the occipital-frontal connectivity network at early stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, article 1097577. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1097577> (In English)
- Powell, A., Connelly, W. M., Vasalauskaite, A. et al. (2020) Stable encoding of visual cues in the mouse retrosplenial cortex. *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 8, pp. 4424–4437. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa030> (In English)
- Rolls, E. T. (2023) Hippocampal spatial view cells, place cells, and concept cells: View representations. *Hippocampus*, vol. 33, no. 5, pp. 667–687. <https://doi.org/10.1002/hipo.23536> (In English)
- Rolls, E. T. (2026) Hippocampal revolutions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 180, article 106492. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106492> (In English)
- Roseti, C., Martinello, K., Fucile, S. et al. (2008) Adenosine receptor antagonists alter the stability of human epileptic GABA_A receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, vol. 105, no. 39, pp. 15118–15123. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807277105> (In English)
- Ruggiero, G., Iavarone, A., Iachini, T. (2018) Allocentric to egocentric spatial switching: Impairment in aMCI and Alzheimer's disease patients? *Current Alzheimer Research*, vol. 15, no. 3, pp. 229–236. <https://doi.org/10.2174/1567205014666171030114821> (In English)
- Shires, K. L., Hawthorne, J. P., Hope, A. M. et al. (2013) Functional connectivity between the thalamus and postsubiculum: analysis of evoked responses elicited by stimulation of the laterodorsal thalamic nucleus in anesthetized rats. *Hippocampus*, vol. 23, no. 7, pp. 559–569. <https://doi.org/10.1002/hipo.22114> (In English)
- Silkis, I. (2001) The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*, vol. 59, no. 1, pp. 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0) (In English)
- Silkis, I. (2007) A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*, vol. 89, no. 1–3, pp. 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020> (In English)
- Silkis, I. G. (2002) Unified postsynaptic mechanism of the influence of various neuromodulators on the modification of excitatory and inhibitory inputs to hippocampal neurons (Hypothesis). *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 33, no. 1, pp. 40–56. (In Russian)
- Silkis, I. G. (2014) The reasons for the preferable use of A2A receptor antagonists for improvement of locomotor activity and learning. *Neurochemical Journal*, vol. 8, no. 4, pp. 247–258. <https://doi.org/10.1134/S1819712414040072> (In English)
- Silkis, I. G. (2016) The contribution of dopamine to the functioning of the hippocampus during spatial learning (A hypothetical mechanism). *Neurochemical Journal*, vol. 10, no. 1, pp. 34–46. <https://doi.org/10.1134/S181971241601013X> (In English)
- Silkis, I. G. (2023a) On the similarity of the mechanisms of processing olfactory, auditory, and visual information in the CNS: A Hypothesis. *Neurochemical Journal*, vol. 17, no. 1, pp. 52–64. <https://doi.org/10.1134/S1819712423010191> (In English)
- Silkis, I. G. (2023b) Possible mechanisms of interdependent processing of multi-modal sensory and spatial information in the CNS. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 1, pp. 18–42. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-18-42> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2026) Mechanisms of occurrence of side effects and approaches to their weakening in the treatment of neurological diseases. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. 46–76. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-46-76> (In Russian)
- Silkis, I. G., Markevich, V. A. (2016) Possible mechanisms of influence of different acetylcholine concentrations on hippocampal functioning. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 47, no. 4, pp. 57–76. (In Russian)
- Silkis, I. G., Markevich, V. A. (2017) The influence of acetylcholine, dopamine, and GABA on the functioning of the corticostriatal neuronal network in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A hypothetical mechanism. *Neurochemical Journal*, vol. 11, no. 1, pp. 10–22. <https://doi.org/10.1134/S1819712416040103> (In English)
- Silva, A. C., Lemos, C., Gonçalves, F. Q. et al. (2018) Blockade of adenosine A_{2A} receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 117, pp. 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.024> (In English)
- Silva, A., Martínez, M. C. (2023) Spatial memory deficits in Alzheimer's disease and their connection to cognitive maps' formation by place cells and grid cells. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 16, article 1082158. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1082158> (In English)
- Smith, J. B., Lee, A. K., Jackson, J. (2020) The claustrum. *Current Biology*, vol. 30, no. 23, pp. R1401–R1406. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.09.069> (In English)
- Sun, Y., Liu, C., He, L. (2024) Adenosine A2A receptor antagonist Sch58261 improves the cognitive function in Alzheimer's disease model mice through activation of Nrf2 via an autophagy-dependent pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 41, no. 16–18, pp. 1117–1133. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0455> (In English)
- Syed, Y. Y. (2025) Xanomeline/tropium chloride: First approval. *Drugs*, vol. 85, no. 1, pp. 103–109. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02126-0> (In English)
- Takahashi, R. N., Pamplona, F. A., Prediger, R. D. (2008) Adenosine receptor antagonists for cognitive dysfunction: A review of animal studies. *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, pp. 2614–2632. <https://doi.org/10.2741/2870> (In English)

- Tan, R. H., Wong, S., Hodges, J. R. et al. (2013) Retrosplenial cortex (BA 29) volumes in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 35, no. 3–4, pp. 177–182. <https://doi.org/10.1159/000346392> (In English)
- Tanné-Gariépy, J., Boussaoud, D., Rouiller, E. M. (2002) Projections of the claustrum to the primary motor, premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 454, no. 2, pp. 140–157. <https://doi.org/10.1002/cne.10425> (In English)
- Thompson, S. M., Robertson, R. T. (1987) Organization of subcortical pathways for sensory projections to the limbic cortex. II. Afferent projections to the thalamic lateral dorsal nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 265, no. 2, pp. 189–202. <https://doi.org/10.1002/cne.902650204> (In English)
- Udo, M. S. B., Zaccarelli-Magalhães, J., Clemons, G. A. et al. (2025) Blockade of A_{2A}R improved brain perfusion and cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Geroscience*, vol. 47, no. 3, pp. 4153–4167. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01526-8> (In English)
- Vakalopoulos, C. (2013) A cholinergic hypothesis of the unconscious in affective disorders. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 7, article 220. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00220> (In English)
- Van Groen, T., Wyss, J. M. (1992) Connections of the retrosplenial dysgranular cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 315, no. 2, pp. 200–216. <https://doi.org/10.1002/cne.903150207> (In English)
- Velioglu, H. A., Ayyildiz, B., Ayyildiz, S. et al. (2023) A structural and resting-state functional connectivity investigation of the pulvinar in elderly individuals and Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dementia*, vol. 19, no. 7, pp. 2774–2789. <https://doi.org/10.1002/alz.12850> (In English)
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Do Valle, A. C. et al. (2006) Efferent projections of reuniens and rhomboid nuclei of the thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 499, no. 5, pp. 768–796. <https://doi.org/10.1002/cne.21135> (In English)
- Vertes, R. P., Linley, S. B., Rojas, A. K. P. (2022) Structural and functional organization of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus. *Frontiers in Behaviour Neuroscience*, vol. 16, article 964644. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.964644> (In English)
- Viana da Silva, S., Haberl, M. G., Zhang, P. et al. (2016) Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A_{2A} receptors. *Nature Communications*, vol. 7, article 11915. <https://doi.org/10.1038/ncomms11915> (In English)
- Viana da Silva, S., Zhang, P., Haberl, M. G. et al. (2019) Hippocampal mossy fibers synapses in CA3 pyramidal cells are altered at an early stage in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, vol. 39, no. 21, pp. 4193–4205. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2868-18.2019> (In English)
- Wang, Q., Wang, Y., Kuo, H. C. et al. (2023) Regional and cell-type-specific afferent and efferent projections of the mouse claustrum. *Cell Reports*, vol. 42, no. 2, article 112118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112118> (In English)
- Zhang, Y., Liang, Y., Gu, Y. (2025) The dopaminergic system and Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, vol. 20, no. 9, pp. 24952512. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00230> (In English)



УДК 612.3

EDN DSFBLQ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-195-205>

The key role of gut microbiota and the enteroendocrine system in A. M. Ugolev's theory of adequate nutrition

S. O. Fetissov¹, L. V. Gromova² ✉

¹ University of Rouen Normandie, 1 Thomas Becket Str., Mont-Saint-Aignan 76130, France

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

On the 100th anniversary of the birth of Academician A. M. Ugolev

Authors

Sergueï O. Fetissov, SPIN: 7974-1782, Scopus AuthorID: 6701679259, ResearcherID: H-6023-2016, ORCID: 0000-0002-2491-4945, Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr

Lyudmila V. Gromova, SPIN: 9680-5011, Scopus AuthorID: 7006258323, ResearcherID: AAD-9645-2022, ORCID: 0000-0002-4390-200X++, gromovalv@infran.ru

For citation: Fetissov, S. O., Gromova, L. V. (2026) The key role of gut microbiota and the enteroendocrine system in A. M. Ugolev's theory of adequate nutrition. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 195–205. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-195-205> EDN DSFBLQ

Received 18 March 2026; reviewed 19 May 2026; accepted 28 May 2026.

Funding: The study was supported by the Inserm Transversal Microbiota Program, France (Fetissov S. O.) and with state funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (No. 1021062411784-3-3.1.8) (Gromova L. V.).

Copyright: © S. O. Fetissov, L. V. Gromova (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Recent advancement of biological sciences has been empowered by numerous data supporting an important role played by gut microbiota in health and disease. Nutritional science has particularly benefited from the surge of this knowledge through the development of approaches that directly influence the function and composition of gut microbiota. This paper recalls that the importance of the functional links between gut microbiota and nutrition was anticipated by earlier works of Alexander M. Ugolev's laboratory in the 1960s–1980s. His discovery of membrane digestion and studies implicating intestinal microorganisms in digestive process as well as analysis of hormonal effects of the gut in feeding behavior, among other experimental data, helped Ugolev to conceptualize the nutritional connections between cells and organisms as the universal trophic elements underlying his theory of adequate nutrition. We show here that the core idea of Ugolev's theory includes the maintenance of three main flows of nutrients originating from: 1) ingested food; 2) gut microbiota and 3) enteroendocrine system. Developed about 40 years ago, the theory is still relevant to modern nutritional science. Therefore, revision of Ugolev's work deserves attention not only from historical perspective but also due to the current appreciation of his theory, which is instrumental in integrating the knowledge from nutritional disciplines and developing practical applications.

Keywords: A. M. Ugolev, adequate nutrition, trophology, gut microbiota, membrane digestion, appetite, intestinal hormones, peptides

Ключевая роль кишечной микробиоты и энтероэндокринной системы в теории адекватного питания А. М. Уголева

С. О. Фетисов¹, А. В. Громова^{✉2}

¹ Руанский университет Нормандии, 76130, Франция, Мон-Сен-Эньян, ул. Тома Бекета, д. 1

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

К 100-летию со дня рождения академика А. М. Уголева

Сведения об авторах

Сергей Олегович Фетисов, SPIN-код: 7974-1782, Scopus AuthorID: 6701679259, ResearcherID: H-6023-2016, ORCID: 0000-0002-2491-4945, Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr

Людмила Викторовна Громова, SPIN-код: 9680-5011, Scopus AuthorID: 7006258323, ResearcherID: AAD-9645-2022, ORCID: 0000-0002-4390-200X, gromovalv@infran.ru

Для цитирования: Фетисов, С. О., Громова, А. В. (2026) Ключевая роль кишечной микробиоты и энтероэндокринной системы в теории адекватного питания А. М. Уголева. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 195–205. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-195-205> EDN DSFBLQ

Получена 18 марта 2026; прошла рецензирование 19 мая 2026; принята 28 мая 2026.

Финансирование: Работа поддержана Программой Inserm Transversal Microbiota, Франция (Фетисов С. О.), а также средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№1021062411784-3-3.1.8) (Громова А. В.).

Права: © С. О. Фетисов, А. В. Громова (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Последние достижения в области биологических наук стали возможны благодаря многочисленным данным, подтверждающим важную роль кишечной микробиоты в здоровье и развитии заболеваний. Наука о питании особенно выиграла от резкого роста этих знаний вследствие разработки подходов, оказывающих непосредственное воздействие на функцию и состав кишечной микробиоты. В этой статье мы напоминаем, что важность функциональных связей между микробиотой кишечника и питанием была предсказана еще в ранних работах лаборатории Александра Михайловича Уголева в 1960–1980-х гг. Открытие мембранного переваривания и исследования, указывающие на участие кишечных микроорганизмов в процессе пищеварения, а также анализ гормонального воздействия кишечника на пищевое поведение, наряду с другими экспериментальными данными, помогли А. М. Уголеву концептуализировать пищевые связи между клетками и организмами как универсальные трофические элементы, лежащие в основе его теории адекватного питания. В данной работе мы показываем, что центральная идея теории А. М. Уголева включает в себя поддержание трех основных потоков питательных веществ, исходящих из: 1) потребляемой пищи; 2) кишечной микробиоты и 3) энтероэндокринной системы. Оригинальность теории, сформулированной около 40 лет назад, остается актуальной и в современной науке о питании. Поэтому переосмысление работ А. М. Уголева представляется интересным не только в историческом аспекте, но и с точки зрения современной оценки его теории, способствующей интеграции знаний из различных дисциплин в области питания и разработке практических рекомендаций.

Ключевые слова: А. М. Уголев, адекватное питание, трофология, кишечная микробиота, мембранное пищеварение, аппетит, кишечные гормоны, пептиды

Introduction

The past decade has witnessed an explosive growth of experimental and clinical data revealing functional links between gut microbiota and the host, including virtually all body systems and involved in both health protection and mechanisms of many chronic pathological conditions such as diabetes, obesity as well as cardiovascular, gastroenterological and neuropsychiatric diseases (Clemente et al. 2012; Schneider et al. 2024). Nu-

tritional science has particularly benefited from the surge of this knowledge through the development of approaches with a direct impact on gut microbiota function and composition (Bear et al. 2020; Zhang et al. 2018). While the surge of such data was made possible by recent technological advancement of the tools allowing metagenomic characterization of gut microbiota composition (Bäckhed et al. 2005), the role played by gut bacteria in host physiology and nutrition has attracted attention since the discovery of food-associated microorganisms by Louis

Pasteur. One can also cite the works of Ilya Metchnikov, who was awarded the Nobel Prize for discovering intracellular digestion by macrophages. At the beginning of the last century, he promoted the health-protective effects of *Lactobacilli* but also believed in an overall negative effect of lower gut bacteria (Metchnikoff 1910). The advent of germ-free animal technology in the 1950s offered a powerful experimental tool for the study of the role played by gut bacteria in host physiology (Gustafsson 1948, Reyniers et al. 1946). However, as subtle differences were found between germ-free and conventional animals, including data on negative effects of gut bacteria (Wostmann 1981), and antibiotics came to be used on a massive scale, the interest in the research of gut microbiota diminished. On the other hand, digestive physiology was transformed since the molecular structure of peptide hormones, such as insulin, cholecystokinin (CCK) etc., was identified, contributing to the definition of the gut enteroendocrine system (Mutt 1988). Moreover, after the spectacular effects of selective brain lesions on feeding behavior and body weight were demonstrated around the same time, the hypothalamus was made the key feeding regulatory center, and the research of the brain control of energy metabolism was triggered (Anand, Brobeck 1951).

The Russian school of physiology was greatly shaped by Ivan Pavlov's work on the digestive system, and many of his followers were trained to perform complex experimental surgery on the gastrointestinal tract (GIT) in dogs, cats and rats. Such experimental approaches, combined with recent advancements in nutritional biochemistry and microbiology, inspired young scientists in the post-war period to address the burning questions of the molecular mechanisms of nutrient digestions and appetite regulation. It is hence remarkable that a theory of adequate nutrition assigning a major role to gut microbiota was born in Russia in the 1980s. It has thus anticipated a wide-scale recognition of this phenomenon by about 30 years. In this brief historical review, we would like to give credit to Alexander M. Ugolev, who put forward the theory of adequate nutrition. In the light of current knowledge, we have critically revisited some of his pioneering works, which led him to set forth the theory of adequate nutrition — still a work of fundamental significance.

Biographical overview and discovery of membrane digestion

Alexander Mikhailovich Ugolev (1926–1991) was a prominent scientist in the field of nutri-

tional physiology, who co-authored more than 400 papers and wrote 15 books. He had a full-fledged, typically professional career which still requires a deeper biographical investigation that goes beyond the scope of this paper. Here, we would like to highlight only few details. Starting off as a student in the Naval Military Medical Academy, from which he did not graduate due to health problems, he completed his medical education in his native city of Dnepropetrovsk in 1948. At the age of 32, he finally obtained the second doctorate degree, to become a corresponding and thereafter full member of the USSR Academy of Sciences eight years later. As a young scientist, he worked in Leningrad and Moscow, massively performing experimental surgery on the digestive system together with his mentor V. N. Chernigovsky at the Institute of Normal and Pathological Physiology. Soon after membrane digestion was discovered in 1958, he moved back to Leningrad to join the Pavlov Institute of Physiology, where he set up a laboratory of nutrition physiology, leading it until the rest of his life (Fig. 1).

Alexander Ugolev is well known in Russia — and regrettably, much less abroad — for the discovery of 'membrane digestion', a natural phenomenon of nutrient digestion which occurs on the surface of intestinal mucosa complementing luminal digestion (Ugolev 1960a). Before this discovery, the nutrient digestion process was considered to occur only due to enzymes excreted into the gut lumen from digestive glands. His pioneering work was later confirmed, and several brush border enzymes participating in oligosaccharide hydrolysis identified (for review see: Gray 1992). Some of Ugolev's original drawings illustrate different types of digestion (Fig. 2).

The discovery of membrane digestion was followed by a series of studies contributing to a better understanding of the mechanisms behind hydrolysis of disaccharides and peptides in the small intestine (Jesuitova et al. 1964; Ugolev, Kooshuck 1966; Ugolev et al. 1964a; 1964b; 1979a; 1979b). Ugolev produced several in-depth reviews on the mechanisms of membrane digestion and food assimilation (Ugolev 1965; Ugolev, Iezuitova 1982). Using the inverted intestinal segment technique, Ugolev's laboratory also revealed that different nutritional substrates (amino acids and sugars) competitively interact for hydrolytic enzymes in various species, suggesting a coordinated mechanism of the digestion process, including symbiotic digestion (Ugolev et al. 1975).



Fig. 1. Members of the Laboratory of Nutrition Physiology of the Pavlov Institute of Physiology of the USSR Academy of Sciences in Leningrad in 1983. Alexander M. Ugolev is in the middle of the first row. From left to right, first row: V. V. Egorova, A. V. Leiman, N. M. Mityushova, N. N. Iesuitova, A. M. Ugolev, V. F. Varlamov, V. G. Kassil; second row: L. F. Smirnova, V. M. Vorontsova, N. B. Skvortsova, B. Z. Zaripov (postdoc), N. M. Timofeeva, A. P. Petrova, L. N. Myina, M. Yu. Punin; third row: G. V. Lasareva, D. A. Shinder (PhD student), L. V. Gromova, I. S. Rybin (PhD student), I. S. Podorozhnyak, L. O. Stepanova, I. I. Shtykova, V. M. Nabokova, M. A. Vasheva, V. A. Tsvetkova, A. A. Nikitina, L. G. Ekkert (postdoc), V. G. Gredin (PhD student). (Photo from the archive of the Laboratory of Nutrition Physiology)

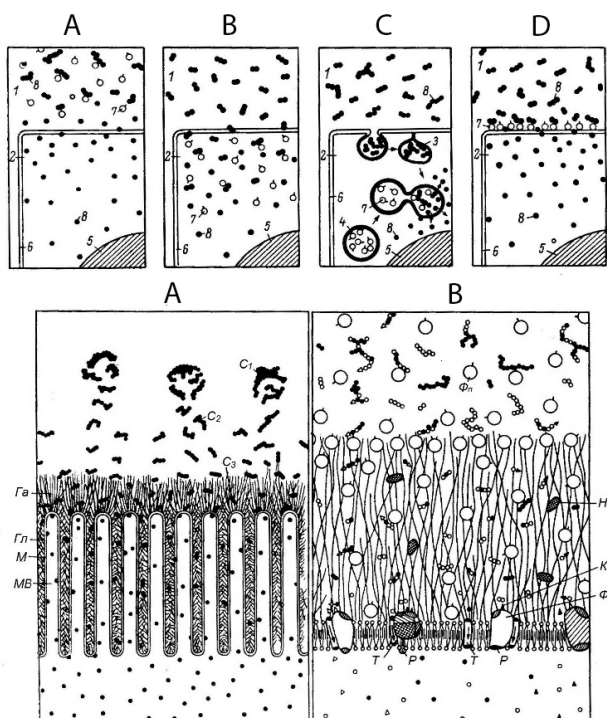


Fig. 2. I (upper panel) — main types of digestion:
A — extracellular distant digestion;
B — intracellular cytoplasmic digestion;
C — intracellular endocytose-based vesicular digestion; D — membrane digestion/
1 — extracellular medium; 2 — intracellular medium; 3 — intracellular digestive vacuole;
4 — lysosome; 5 — nucleus; 6 — membrane;
7 — enzymes; 8 — substrates and their hydrolysis products. II (lower panel) — interactions between luminal and membrane digestion. A — gradual depolymerization of food substrates in the lumen and on the membrane in the small intestine; B — fragment of the lipoprotein membrane with adsorbed and transmembrane intestinal enzymes; M — membrane; MB — microvilli; Γ_a & Γ_n — apical and lateral glycocalyxes; C_1 — C_3 — substrates; Φ_n & Φ_m — pancreatic and membrane enzymes; T — transport membrane system; P — regulatory centers of enzymes, H3 — non-enzymatic factors (Ugolev 1991)

Theory of adequate nutrition

The discovery of membrane digestion and the work that followed inspired Ugolev to put forward 'trophology' as a term for a new nutritional discipline (Ugolev 1980) that explains the existence of universal trophic links between cells in a multicellular organism as well as between simple and complex organisms based on the common mechanisms of nutrient digestion, including both structural and functional trophic units (Fig. 3).

Analysis of the nutrient flow through trophic chains led Ugolev to the idea of the three main nutrient flows from the gastro-intestinal tract to the rest of the organism, which underpinned his theory of adequate nutrition (Ugolev 1986). The theory was then presented as a scientific improvement of the

current balanced nutrition theory, which is premised on the idea of quantitatively feeding the organism with nutrients and qualitatively matching their body needs. Indeed, as compared to this well-accepted balanced theory of nutrition, beside food-derived primary nutrients, the new theory assigns an important nutritional role to gut-bacteria-derived metabolites as well as to hormones which are produced in abundance by the gut enteroendocrine system. Therefore, the purpose and practical implementation of *adequate nutrition* in the frame of the identically named theory would be to adequately feed all these three nutrient flows (Fig. 4). Below, we present in more detail why the support of the nutrient flow from gut bacteria and the maintenance of the hormonal flow from the gut enteroendocrine system became integral parts of Ugolev's theory of adequate nutrition.

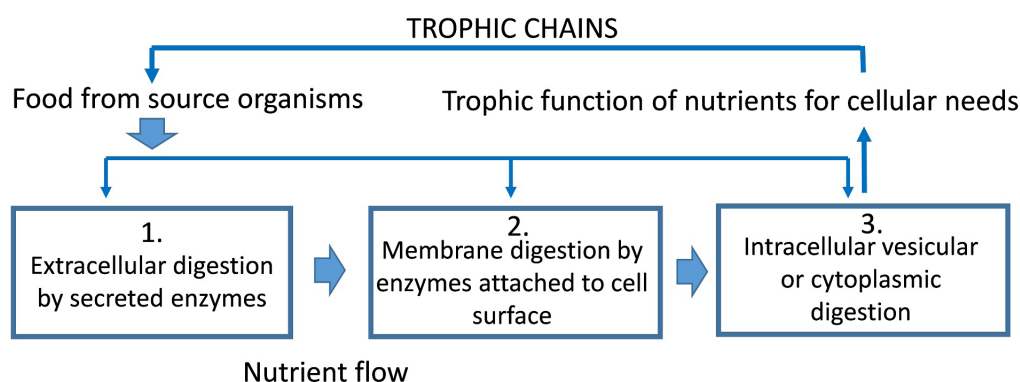


Fig. 3. Ugolev's view of the key role of the nutrient flow ('trophology') in connecting all living organisms in the biosphere through trophic chains. Three main types of digestions represent the universal, both structural and functional, trophic units shared among the organisms. The various trophic chains are not of the closed but of the open system types, forming trophic networks together with other trophic chains and the solar source of energy (adapted from: Ugolev 1985)

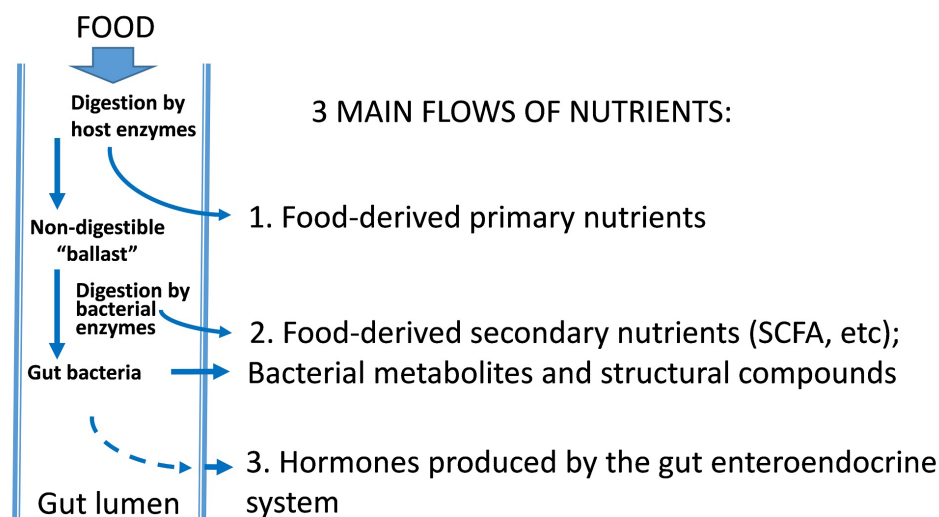


Fig. 4. Three main flows of nutrients from the gut as a result of food digestion by both host and bacterial enzymes as well as from feeding-induced secretion of gut hormones. SCFA, short-chain fatty acids (adapted from: Ugolev 1991)

The role of gut microbiota

As follows from the title of this paper, Ugolev has assigned a key trophic role to gut microbiota in his new theory of adequate nutrition. For him, symbiotic digestion by gut microorganisms provides the host with food-derived secondary nutrients, bacterial metabolites as well as bacterial structural compounds altogether constituting a major flow of nutrients from the gut to the body. He argued that when the host is starved, e. g. when food is scarce and the animal is forced to search for new food sources, gut bacteria may represent an important trophic source for the body, whereas its initial composition will play a major role in the capacity of the organism to adapt to the new feeding environment, i. e. determining the organism survival. According to Ugolev, such fundamental role of gut microbiota should be then considered homeostatic, or more specifically 'trophostatic', and should therefore form an integral part of the concept of the body homeostasis.

A key difference between the adequate and the balanced nutrition theories was changing the view on the role of the so-called 'ballast' component of the food, i. e. non-digestible fibers. The beneficial role of dietary fibers was also promoted in the 1970s by Denis Burkitt, an Irish surgeon known for Burkitt's lymphoma, who also identified the low incidence of colorectal cancer in native African population, which he attributed to high fiber consumption (Burkitt et al. 1974). Thus, while balanced nutrition theory was aimed at purifying nutrients to get rid of the 'ballast', the theory of adequate nutrition keeps this 'ballast' as an essential substrate for bacterial metabolism, resulting in the synthesis of 'secondary' nutrients. Therefore, he criticized elementary diets and stressed a particular role of gut bacteria in the synthesis of short-chain fatty acids (SCFA).

Other 'digestive' functions of gut bacteria included the process of decarboxylation of amino acids such as histidine, a precursor of histamine, or that of tyrosine, a precursor of tyramine, a trace amine. Some of Ugolev's interesting practical suggestions included the infection of new-born infants with a polyculture of beneficial microbes or creating banks of commensal bacteria to replenish the impoverished gut microbiota when needed, e. g. during space travel. It is clear that today many of Ugolev's predictions came true. In fact, the role of gut bacteria in the production of SCFA by metabolizing non-digestible fibers has been well established, forming an integral part of healthy nutrition (Alexander et al. 2019). The consumption of ultra-processed food was associated with chronic metabolic diseases (Martinez Leo, Segura Campos

2020). Recent data also show that histamine production by some *Lactobacillus* species may justify their use as anti-inflammatory probiotics, while the role of bacterial production of trace amines has become a topic of active research (Hall et al. 2019; Gainetdinov et al. 2018).

A breakthrough technology for rearing germ-free animals was developed in the 1940s–1950s by James Reyniers in the USA and Bengt Gustafsson in Sweden, allowing the study of the influence of gut bacteria on host physiology (Gustafsson 1948; Reyniers et al. 1946). An impressive number of studies by Bernard Wostmann, Reyniers' colleague, exhibited an impact of germ-free life on nutrition, in particular revealing an important role of gut bacteria in the production of some essential amino acids and vitamins (Wostmann 1981). We admit that although many 'nutritional' properties of gut microbiota were not directly investigated in Ugolev's laboratory, such experimental data, including those from gnotobiotic animals, also have fed Ugolev's mind, helping him to create and promote the theory of adequate nutrition.

Nevertheless, his laboratory has also contributed to this research topic with several original investigations. In the 1970s, for instance, based on the differences between luminal and membrane digestions, he was testing a hypothesis on the difference in symbiotic contribution of gut bacteria between these two gut compartments. He and his colleagues found that bacteria with caseinolytic and hemolytic activities were less represented in the mucosal fraction, implying different roles of luminal and mucosal bacteria in digestion (Mitiushova et al. 1972). Besides, changing the diet produced a differential effect on mucosal and luminal populations; e. g. the use of amino acid mixture vs. the native casein diet in rats was followed by an increased number of bacteria mainly in the mucosal fraction of the rostral part of the small intestine (Mityushova et al. 1975). Furthermore, using the biopsies from patients with several gastrointestinal disorders and a method of consecutive washes of the intestinal sample (each reflecting distribution of bacteria from the lumen to the mucosa), they found different densities of several cultured bacteria: e. g. in patients with duodenal ulcer, *Escherichia coli* was detected in the luminal but not mucosal fraction, while *Enterococcus* was elevated in both fractions (Misautova et al. 1975). In another study, Ugolev tested if the natural phenomenon of coprophagia could influence the enzymatic function of the small intestine in rats submitted to diet changes. He found that excluding coprophagia resulted in a greater modification of the enzymatic intestinal function, which was interpreted as a missing buffering effect

of ingested bacteria helping the gut to adapt to new diets (Ugolev et al. 1981).

Although functional significance of these and other similar studies needed further validation, the obtained results allowed Ugolev to conclude on the importance of gut microorganisms in symbiotic digestion together with the macroorganism which is dominant in extracting nutrients from food. It is hence essential to preserve microbiota, e. g. when it was suppressed by antibiotics, and to feed it with nutrients such as non-digestible fibers which should not *a priori* compete with the host (Ugolev 1991). However, Ugolev's view of membrane digestion as mainly a 'sterile' process, i. e. unavailable to gut bacteria, can be now challenged in light of the data showing that mucus-feeding commensal bacteria with health-positive effects such as *Akkermansia muciniphila* adhere to the epithelial gut surface and enhance the gut barrier function (Reunanen et al. 2015). While assigning a major trophic role to gut bacteria, however, he did not discuss their possible regulatory role in feeding behavior, a phenomenon which has recently received experimental backing (Fetissov 2017). Yet, he presumed that gut flora may produce some regulatory chemical messengers which can be supplied to the internal milieu together with gut hormones.

The role of gut hormones

A. M. Ugolev stressed that the activation of the gut enteroendocrine system during digestion is an essential part of the theory of adequate nutrition. In fact, by the 1980s, about 30 such hormones of both peptide and amine chemical structure have been identified in both the gut and the brain, giving birth to the gut-brain axis concept (Mayer 2011). Recently, this concept has been enriched by including the gut microbiota (Hooks et al. 2018). A potential role of symbiotic digestion is also currently explored in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders such as autism (Kushak et al. 2017). Ugolev proposed the collective name of 'enterines' to GIT hormones, but the term was not widely adopted, although sometime reappearing in Russian literature (Ugolev 1975; 1978). Quite importantly, Ugolev contributed to the research field of gut hormonal regulation of feeding behavior by showing that a protein extract of the rat duodenal mucosa displayed hormone-like satietogenic effects which were independent from the *n. vagus* (Ugolev 1960c). This effect was duodenum-specific since the mucosal extracts from the stomach or some other tissues did not show any anorexigenic effects.

This work was complemented by numerous studies on the effect of duodenectomy on feeding

behavior in cats. In fact, this challenging experimental surgery, developed by Ugolev and colleagues, revealed that following the operation, animals start to lose weight but two months later become hyperphagic and obese. Importantly, it was shown that such effects of duodenectomy were endocrine-like because they were observed only in animals with surgically removed yet not isolated duodenum (Ugolev 1960b). The experimental duodenectomy approach showed that the duodenal functional deficit affects many tissues and organs, such as hypothalamic neurosecretory neurons (Skvortsova et al. 1973), allowing Ugolev to functionally compare the duodenum with the hypothalamo-pituitary system.

Unfortunately, despite the significant effort undertaken by Ugolev together with his colleagues from the Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry in Moscow, the molecular structure of the anorexigenic protein purified from the pig's duodenal mucosa, which they called arenterin, for appetite-regulating enterin, has not been identified (Skvortsova et al. 1975). Nevertheless, it is remarkable that the initial findings of the satietogenic hormone-like effects of the duodenal mucosa were made more than 10 years before the satietogenic effect of CCK was reported by Gibbs, Young and Smith in 1973 (Gibbs et al. 1973). Ugolev was convinced that arenterin should be distinct from the CCK protein because of its more prolonged anorexigenic effect vs. CCK after their intraperitoneal administrations in rats (Ugolev 1991). This riddle still remains unresolved, but we can speculate that arenterin preparations contained anorexigenic enterobacterial protein ClpB (Thomas et al. 2026).

Another experimental surgical approach developed by Ugolev and his colleagues was avascular perfusion of the isolated 'abdominal complex' in rats which included the GIT from the lower part of the esophagus down to the colon including the pancreas and received the blood supply from the abdominal aorta (Ugolev et al. 1985). This approach helped to distinguish the production of structurally identical hormones between the GIT and the brain and the pituitary. For instance, it was shown that after adrenalectomy, the levels of immunoreactive adrenocorticotrophic hormone (ACTH) were dramatically increased in the perfusate, pointing to the local, gut-localized production of this hormone (Bulgakov et al. 1982). Although ACTH-like immunoreactive cells were indeed detected in the pyloric region of the stomach and the duodenum (Larsson 1981), the functional significance of the possible gastrointestinal ACTH production is still unknown. Alternatively, an increase in ACTH-like

bacterial protein production in this preparation can be a possible source for ACTH-like immunoreactivity.

According to the theory of adequate nutrition, the flow of hormones massively produced in the gut during nutrient digestion should be preserved for accurate metabolic regulation at both local and systemic levels. Nevertheless, although called 'eutrophic', i. e. necessary for a normal trophic function, the main meaning of this hormonal flow was assumed only as regulatory. One may ask why a direct trophic function of peptide hormones was not mentioned by Ugolev. In fact, beside their signaling role, regulatory peptides may serve as nutrients after their intracellular digestion by target cells. A direct practical consequence of the idea to preserve feeding-induced hormonal flow, among other factors, is now implemented in the guidelines on parenteral nutrition where enteral nutrition should be always the first choice when the total parenteral nutrition is considered, e. g. in elderly or cancer patients (Laviano, Meguid 1996; Sobotka et al. 2009).

Conclusion

Although Ugolev's theory of adequate nutrition was poorly-known to the international community, most likely due to its publication in Russian scientific literature, it was nevertheless successful as it has been integrated in both medical education and at least partly in medical practice in Russia and some other post-soviet states. In fact, it has clearly shaped the minds and activity of medical practitioners educated in the USSR and Russia during the last 40 years by including the paradigm of dysbiosis, sometime called dysbacteriosis, as a diagnostic term directing the strategies for treatment and prevention of some chronic diseases (Tkachenko 2014). This, in turn, initiated a large number of works for the search of new approaches for the treatment and prevention of intestinal dysbiosis. Ugolev's students and co-workers from the Laboratory of Nutritional Physiology (Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg) have also contributed to this research — in particular, by showing together with their colleagues from the Institute of Experimental Medicine that certain probiotic bacteria (e. g. *Enterococcus*) may efficiently restore digestive function

during experimental dysbiosis in rats (Ermolenko et al. 2013). The present article has aimed to briefly present Ugolev's theory, making it available for a wide international audience. Although some papers by Ugolev, his colleagues and followers, as referenced here, have been published in Russian, the language translators available nowadays can be conveniently used to read them anywhere across the world.

As concluded by Ugolev in his book *Theory of Adequate Nutrition and Trophology*: '...the theory of adequate nutrition has just started to be built, it still has many lacunas which will be filled by future studies opening new horizons' (Ugolev 1991). We also conclude this paper by saying that Ugolev's work looks interesting not only from the historical perspective. In fact, given recent advancement of nutritional science revealing important trophic roles of gut microbiota and the enteroendocrine system, Ugolev's theory of adequate nutrition appears as a yet viable contemporary approach to nutrition, which provides an insight into complex molecular processes of energy exchange and drives the development of practical nutritional applications.

Conflict of Interest

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Author Contributions

- a. Sergueï O. Fetissov — concept, writing and editing the article;
- b. Lyudmila V. Gromova — selection of figures, formatting the bibliography.

Вклад авторов

- а. Фетисов Сергей Олегович — концепция, написание и редактирование статьи;
- б. Громова Людмила Викторовна — подбор рисунков, оформление библиографии.

References

- Alexander, C., Kelly, S. S., Fahey, G. C., Garleb, K. A. (2019) Perspective: Physiologic importance of short-chain fatty acids from nondigestible carbohydrate fermentation. *Advances in Nutrition*, vol. 10, no. 4, pp. 576–589. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz004> (In English)

- Anand, B. K., Brobeck, J. R. (1951) Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 77, no. 2, pp. 323–324. <https://doi.org/10.3181/00379727-77-18766> (In English)
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L. et al. (2005) Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, vol. 307, no. 5717, pp. 1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816> (In English)
- Bear, T. L. K., Dalziel, J. E., Coad, J. et al. (2020) The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. *Advances in Nutrition*, vol. 11, no. 4, pp. 890–907. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016> (In English)
- Bulgakov, S. A., Roshchina, G. M., Bobkov, A. I. et al. (1982) Isolated gastro-intestinal tract synthesizes ACTH and possibly thyroid hormones and enkephalins. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, vol. 266, no. 4, pp. 1017–1019. (In Russian)
- Burkitt, D. P., Walker, A. R. P., Painter, N. S. (1974) Dietary fiber and disease. *The Journal of the American Medical Association*, vol. 229, no. 8, pp. 1068–1074. (In English)
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., Knight, R. (2012) The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*, vol. 148, no. 6, pp. 1258–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035> (In English)
- Ermolenko, E., Gromova, L., Borshev, Y. et al. (2013) Influence of different probiotic lactic acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with disbiosis. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, vol. 32, no. 2, pp. 41–49. <https://doi.org/10.12938/bmfh.32.41> (In English)
- Fetissov, S. O. (2017) Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 13, no. 1, pp. 11–25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.150> (In English)
- Gainetdinov, R. R., Hoener, M. C., Berry, M. D. (2018) Trace amines and their receptors. *Pharmacological reviews*, vol. 70, no. 3, pp. 549–620. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015305> (In English)
- Gibbs, J., Young, R. C., Smith, G. P. (1973) Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 84, no. 3, pp. 488–495. <https://doi.org/10.1037/h0034870> (In English)
- Gray, G. M. (1992) Starch digestion and absorption in nonruminants. *The Journal of Nutrition*, vol. 122, no. 1, pp. 172–177. <https://doi.org/10.1093/jn/122.1.172> (In English)
- Gustafsson, B. E. (1948) *Germ-free rearing of rats, general technique*. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. Suppl.* Lund: Berlingska boktryckeriet Publ., 73 p. (In English)
- Hall, A. E., Engevik, M. A., Oezguen, N. et al. (2019) ClC transporter activity modulates histidine catabolism in *Lactobacillus reuteri* by altering intracellular pH and membrane potential. *Microbial Cell Factories*, vol. 18, no. 1, article 212. <https://doi.org/10.1186/s12934-019-1264-0> (In English)
- Hooks, K. B., Konsman, J. P., O'Malley, M. A. (2018) Microbiota-gut-brain research: A critical analysis. *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 42, article e60. <https://doi.org/10.1017/S0140525X18002133> (In English)
- Jesuitova, N. N., Delaey, P., Ugolev, A. M. (1964) Digestion of starch *in vivo* and *in vitro* in a rat intestine. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 86, pp. 205–210. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(64\)90043-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(64)90043-1) (In English)
- Kushak, R. I., Winter, H. S., Buie, T. M. et al. (2017) Analysis of the duodenal microbiome in autistic individuals: Association with carbohydrate digestion. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 64, no. 5, pp. e110–e116. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458> (In English)
- Larsson, L. I. (1981) Adrenocorticotropin-like and alpha-melanotropin-like peptides in a subpopulation of human gastrin cell granules: Bioassay, immunoassay, and immunocytochemical evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78, no. 5, pp. 2990–2994. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.5.2990> (In English)
- Laviano, A., Meguid, M. M. (1996) Nutritional issues in cancer management. *Nutrition*, vol. 12, no. 5, pp. 358–371. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(96\)80061-X](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(96)80061-X) (In English)
- Martinez Leo, E. E., Segura Campos, M. R. (2020) Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition*, vol. 71, article 110609. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609> (In English)
- Mayer, E. A. (2011) Gut feelings: The emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, no. 8, pp. 453–466. <https://doi.org/10.1038/nrn3071> (In English)
- Metchnikoff, E. (1910) *The nature of man: Studies in optimistic philosophy*. New York: G. P. Putnam's sons Publ., 309 p. (In English)
- Misautova, A. A., Zlatkina, A. R., Makievskaya, S. E. et al. (1975) Microbial flora of the lumen and mucosal layer of the human small intestine in norm and in different diseases of the gastro-intestinal tract. In: *Chemical and physiological problems of the design and use of synthetic food: Carbohydrate nutrition*. Riga: Zinatne Publ., pp. 194–202. (In Russian)
- Mitiushova, N. M., Popov, E. L., Shumikhina, K. I. et al. (1972) On the presence of bacterial flora associated with the mucosal layer in the small intestine of rats. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, vol. 202, no. 5, pp. 1204–1207. (In Russian)
- Mityushova, N. M., Popov, E. L., Shumikhina, K. I. et al. (1975) On the localization and several properties of bacterial flora in the small intestine of higher animals (about the luminal and mucosal populations of microorganisms).

- In: *Chemical and physiological problems of the design and use of synthetic food: Carbohydrate nutrition*. Riga: Zinatne Publ., pp. 165–193. (In Russian)
- Mutt, V. (ed.). (1988) *Gastrointestinal hormones. Vol. 11*. San Diego: Academic Press, 545 p. (In English)
- Reunanen, J., Kainulainen, V., Huuskonen, L. et al. (2015) Akkermansia muciniphila adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer. *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 81, no. 11, pp. 3655–3662. <https://doi.org/10.1128/AEM.04050-14> (In English)
- Reyniers, J. A., Trexler, P. C., Ervin, R. F. (1946) Rearing germ-free albino rats. *Lobund reports*, no. 1, pp. 1–84. (In English)
- Schneider, E., O’Riordan, K. J., Clarke, G., Cryan, J. F. (2024) Feeding gut microbes to nourish the brain: Unraveling the diet–microbiota–gut–brain axis. *Nature Metabolism*, vol. 6, no. 8, pp. 1454–1478. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01108-6> (In English)
- Skvortsova, N. B., Polenov, A. L., Ugolev, A. M. (1973) Hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system (H.-H.N.S.) in cats following removal and isolation of the duodenum. Possible effect of intestinal hormones on the H.-H.N.S. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, vol. 211, no. 1, pp. 252–255. (In Russian)
- Skvortsova, N. N., Volkonskaia, V. A., Tuliaganova, E. Kh. et al. (1975) Existence of a special appetite-regulating intestinal hormone–arenterin. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, vol. 220, no. 2, pp. 493–495. (In Russian)
- Sobotka, L., Schneider, S. M., Berner, Y. N. et al. (2009) ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: geriatrics. *Clinical Nutrition*, vol. 28, no. 4, pp. 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.004> (In English)
- Thomas, B., Andreani, N. A., Lahaye, E. et al. (2026) Immunization reveals a key role of Enterobacterial ClpB protein in the development of host anorexia. *Brain, Behavior and Immunity*, vol. 131, article 106152. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.106152> (In English)
- Tkachenko, E. I. (2014) Paradigm of dysbiosis in the modern gastroenterology. The role of microbiota in the treatment and prevention of diseases in the XXI century. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, no. 5, pp. 4–8. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1960a) Influence of the surface of the small intestine on enzymatic hydrolysis of starch by enzymes. *Nature*, vol. 188, no. 4750, pp. 588–589. <https://doi.org/10.1038/188588b0> (In English)
- Ugolev, A. M. (1960b) Results of full extirpation of the duodenum and its general hormonal effects. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, vol. 133, no. 4, pp. 988–991. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1960c) Influence of the duodenal extracts on general appetite. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, vol. 133, no. 5, pp. 1251–1254. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1965) Membrane (contact) digestion. *Physiological Reviews*, vol. 45, no. 3, pp. 555–595. <https://doi.org/10.1152/physrev.1965.45.3.555> (In English)
- Ugolev, A. M. (1975) Non-digestive functions of the intestinal hormones (enterines). New data and hypotheses based on experimental duodenectomy (Short review). *Acta Hepato-Gastroenterologica (Stuttg)*, vol. 22, no. 5, pp. 320–326. (In English)
- Ugolev, A. M. (1978) *Enterine (intestinal hormonal) system*. Leningrad: Nauka Publ., 315 p. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1980) Trophology — a new interdisciplinary science. *Vestnik Akademii nauk SSSR*, no. 1, pp. 50–61. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1985) *Evolution of digestion and principles of evolution of functions: Elements of modern functionalism*. Leningrad: Nauka Publ., 544 p. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1986) The theory of adequate nutrition. *Clinical Medicine (Mosk)*, vol. 64, no. 4, pp. 15–24. (In Russian)
- Ugolev, A. M. (1991) *Theory of adequate nutrition and trophology*. Leningrad: Nauka Publ., 272 p. (In Russian)
- Ugolev, A. M., Gruzdkov, A. A., De Laey, P. et al. (1975) Substrate interactions on the intestinal mucosa: A concept for the regulation of intestinal digestion. *British Journal of Nutrition*, vol. 34, no. 2, pp. 205–220. <https://doi.org/10.1017/s0007114575000268> (In English)
- Ugolev, A. M., Gruzdkov, A. A., Egorova, V. V. et al. (1981) Enzymatic adaptation of the pancreas and small intestine to the food with different content of protein, fat and carbohydrates. In: *Problems of clinical and experimental enterology*. Leningrad: [s. n.], pp. 103–119. (In Russian)
- Ugolev, A. M., Iezuitova, N. N. (1982) Membrane digestion and modern concepts of food assimilation. *World Review of Nutrition and Dietetics*, vol. 40, pp. 113–187. <https://doi.org/10.1159/000406968> (In English)
- Ugolev, A. M., Iesuitova, N. N., Timofeeva, N. M., Fediushina, I. N. (1964a) Location of hydrolysis of certain disaccharides and peptides in the small intestine. *Nature*, vol. 202, no. 4934, pp. 807–809. <https://doi.org/10.1038/202807a0> (In English)
- Ugolev, A. M., Iesuitova, N. N., Delaey, P. (1964b) Localization of invertase activity in small intestinal cells. *Nature*, vol. 203, no. 4947, pp. 879–880. <https://doi.org/10.1038/203879a0> (In English)
- Ugolev, A. M., Kooshuck, R. I. (1966) Hydrolysis of dipeptides in cells of the small intestine. *Nature*, vol. 212, no. 5064, pp. 859–860. <https://doi.org/10.1038/212859a0> (In English)
- Ugolev, A. M., Mityushova, N. M., Egorova, V. V. et al. (1979a) Catalytic and regulatory properties of the Triton and trypsin forms of the brush border hydrolases. *Gut*, vol. 20, no. 9, pp. 737–742. <https://doi.org/10.1136/gut.20.9.737> (In English)

- Ugolev, A. M., Rotshina, G. M., Ekkert, L. G. (1985) An isolated rat abdominal preparation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 98, no. 2, pp. 1144–1146. <https://doi.org/10.1007/BF01262492> (In English)
- Ugolev, A. M., Smirnova, L. F., Iezuitova, N. N. et al. (1979b) Distribution of some adsorbed and intrinsic enzymes between the mucosal cells of the rat small intestine and the apical glycocalyx separated from them. *FEBS Letters*, vol. 104, no. 1, pp. 35–38. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(79\)81080-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(79)81080-7) (In English)
- Wostmann, B. S. (1981) The germfree animal in nutritional studies. *Annual Review of Nutrition*, vol. 1, pp. 257–279. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.01.070181.001353> (In English)
- Zhang, N., Ju, Z., Zuo, T. (2018) Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition*, vol. 51–52, pp. 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.12.005> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.11 + 616.12-008.331.1

EDN IWRYOK

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-206-219>

Гемостаз и реологические свойства крови: взаимосвязь с метаболизмом газомедиаторов (NO и H₂S) при гипертонической болезни и в постковидном периоде

И. А. Тихомирова ¹, А. В. Муравьев¹, Е. П. Петроченко¹, [А. С. Петроченко](#)²

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского,
Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

²Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Сведения об авторах

Ирина Александровна Тихомирова, SPIN-код: [1097-7067](#), Scopus AuthorID: [6701846650](#), ResearcherID: [M-1035-2013](#),
ORCID: [0000-0001-9521-4017](#), e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Алексей Васильевич Муравьев, SPIN-код: [5979-6191](#), Scopus AuthorID: [6701754331](#), ResearcherID: [Q-6314-2016](#),
ORCID: [0000-0002-5502-9164](#), e-mail: alexei.47@mail.ru

Елена Петровна Петроченко, SPIN-код: [9694-5481](#), Scopus AuthorID: [57189993343](#), ResearcherID: [O-4491-2016](#),
ORCID: [0000-0002-7166-7895](#), e-mail: epg.84@mail.ru

[Александр Сергеевич Петроченко](#), SPIN-код: [6510-2844](#), Scopus AuthorID: [56202332300](#), ORCID:
[0000-0002-6103-1201](#), e-mail: asp.80@mail.ru

Для цитирования: Тихомирова, И. А., Муравьев, А. В., Петроченко, Е. П., [Петроченко, А. С.](#) (2026) Гемостаз и реологические свойства крови: взаимосвязь с метаболизмом газомедиаторов (NO и H₂S) при гипертонической болезни и в постковидном периоде. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 206–219. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-206-219> EDN IWRYOK

Получена 16 февраля 2026; прошла рецензирование 30 марта 2026; принята 7 апреля 2026.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-15-00172).

Права: © И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев, Е. П. Петроченко, [А. С. Петроченко](#) (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Регуляторная роль газомедиаторов в сердечно-сосудистой системе реализуется в том числе и через их влияние на функциональные свойства клеток крови и систему гемостаза. Метаболизм и регуляторные возможности газомедиаторов, наряду с текучими свойствами и гемостатическим потенциалом крови, приобретают особое значение при сердечно-сосудистой патологии. Цель настоящего исследования — оценка взаимосвязи метаболизма NO и H₂S с реологическими свойствами крови и системой гемостаза в норме и при гипертонической болезни (ГБ) с оценкой отдаленных последствий COVID-19. Оценивали параметры процесса свертывания цельной крови методом низкочастотной пьезотромбоэластографии с использованием программно-аппаратного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Россия), показатели агрегации тромбоцитов — с помощью лазерного анализатора АЛАТ-2 Биола (Россия), вязкость цельной крови и плазмы измеряли с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США), деформируемость и агрегацию эритроцитов оценивали, используя систему RheoScan D300 (Южная Корея). Определяли в плазме крови содержание H₂S и NOx фотометрическим методом. В условиях нормы отмечен устойчивый баланс газомедиаторов (NO и H₂S) в плазме крови, их участие в регуляции реологических свойств крови, процесса ее свертывания, и их тесное взаимодействие между собой подтверждается многочисленными корреляционными взаимосвязями реологических показателей и параметров гемостаза с содержанием NO и H₂S в плазме. У пациентов с ГБ зафиксированы повышенная на 12% (p < 0,05) вязкость плазмы, рост интенсивности контактной фазы коагуляции и полимеризационного этапа свертывания крови, увеличение NOx (на 51%, p < 0,01) в сравнении с контролем. В постковидном периоде отмечено снижение Hct, вязкости плазмы и уровня NO при сохранении высокой агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов. Нарушение баланса NO и H₂S у пациентов с ГБ проявляется в уменьшении их регуляторных влияний на реологические свойства крови и систему гемостаза.

Ключевые слова: газомедиаторы, оксид азота, сероводород, реологические свойства крови, гемостаз, гипертоническая болезнь

Hemostasis and blood rheological properties: Relationship with the metabolism of gasotransmitters (NO and H₂S) in hypertension and in the post-COVID period

I. A. Tikhomirova ¹, A. V. Muravyov ¹, E. P. Petrochenko ¹,  A. S. Petrochenko ²

¹ Yaroslavl State Pedagogical University Named After K. D. Ushinsky,
108/1 Respublikanskaya Str., Yaroslavl 150000, Russia

² Yaroslavl State Medical University, 5 Revolucionnaya Str., Yaroslavl 150000, Russia

Authors

Irina A. Tikhomirova, SPIN: [1097-7067](#), Scopus AuthorID: [6701846650](#), ResearcherID: [M-1035-2013](#), ORCID: [0000-0001-9521-4017](#), e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Alexei V. Muravyov, SPIN: [5979-6191](#), Scopus AuthorID: [6701754331](#), ResearcherID: [Q-6314-2016](#), ORCID: [0000-0002-5502-9164](#), e-mail: alexei.47@mail.ru

Elena P. Petrochenko, SPIN: [9694-5481](#), Scopus AuthorID: [57189993343](#), ResearcherID: [O-4491-2016](#), ORCID: [0000-0002-7166-7895](#), e-mail: epg.84@mail.ru

 Alexander S. Petrochenko, SPIN: [6510-2844](#), Scopus AuthorID: [56202332300](#), ORCID: [0000-0002-6103-1201](#), e-mail: asp.80@mail.ru

For citation: Tikhomirova, I. A., Muravyov, A. V., Petrochenko, E. P.,  Petrochenko, A. S. (2026) Hemostasis and blood rheological properties: Relationship with the metabolism of gasotransmitters (NO and H₂S) in hypertension and in the post-COVID period. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 206–219. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-206-219> EDN IWRYOK

Received 16 February 2026; reviewed 30 March 2026; accepted 7 April 2026.

Funding: The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 25-15-00172).

Copyright: © I. A. Tikhomirova, A. V. Muravyov, E. P. Petrochenko,  A. S. Petrochenko (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](#).

Abstract. In cardiovascular disease, the metabolism and regulatory potential of gasotransmitters, together with blood fluidity and hemostatic potential, acquire high significance. The aim of this study was to assess the interrelation between metabolism of gasotransmitters and blood rheological properties and the hemostasis system under normal conditions and in hypertension (HT), with an evaluation of the long-term consequences of COVID-19. Whole blood coagulation parameters were assessed by low-frequency piezothromboelastography using the ARP-01M Mednord analyzer (Russia), platelet aggregation was assessed using the ALAT-2 Biola laser analyzer (Russia), blood and plasma viscosity was measured with a Brookfield DV2T rotational viscometer (USA), and erythrocyte deformability and aggregation were assessed using the RheoScan D300 system (South Korea). H₂S and NOx levels in blood plasma were determined photometrically. In healthy control, a stable balance of NO and H₂S was observed. Their role in regulating blood rheological properties and coagulation, as well as their close interrelation and cross-talk, were confirmed by numerous correlations of rheological and hemostasis parameters with NO and H₂S levels in plasma. An increase in plasma viscosity (by 12%, $p < 0.05$), NOx level (by 51%, $p < 0.01$), the intensity of the contact phase of coagulation and the polymerization stage of blood coagulation was recorded in HT compared to controls. In the post-COVID period, Hct, plasma viscosity, and NO levels in HT decreased, while erythrocyte and platelet aggregation activity remained high. The imbalance of gasotransmitters in HT manifests as a decrease in their regulatory effects on blood rheology and the hemostasis system.

Keywords: gasotransmitters, nitric oxide, hydrogen sulfide, blood rheological properties, hemostasis, hypertension

Введение

Газомедиаторы — относительно новый класс регуляторных молекул. Концепция о сигнальной функции газомедиаторов сформировалась в начале XXI в., когда стало ясно, что, наряду с оксидом азота (NO), в организме человека есть и другие малые газовые молекулы (например, сероводород (H₂S) и монооксид углерода (CO)),

которые до последнего времени относили к токсичным для организма газам и скорее к ненужным и ядовитым продуктам метаболизма, до тех пор пока не было установлено, что практически все формы жизни, начиная от бактерий и заканчивая человеком, продуцируют или накапливают эти молекулы газов для реализации специфических функций (Cirino et al. 2023; Wang 2010). Грань между физиологическими и токсическими

эффектами газомедиаторов очень тонкая. Газы, несмотря на общность свойств и часто схожесть функций, имеют различные механизмы и мишени действия, но при этом тесно взаимосвязаны друг с другом (Ali et al. 2006; Whiteman, Moore 2009). Уникальность газомедиаторов как сигнальных молекул обусловлена их прекрасной растворимостью в липидах, что позволяет им легко проникать сквозь клеточные и субклеточные мембраны, при этом отпадает необходимость в вовлеченности сложного рецепторного аппарата, специальных транспортных систем и громоздких каскадов реакций.

Газомедиаторы синтезируются эндогенно и являются сигнальными молекулами, реализующими аутокринную и паракринную регуляцию во многих системах организма. Уровень газомедиаторов в тканях локально и кратковременно повышается только в ответ на специфическую стимуляцию, свой регуляторный эффект они реализуют в зоне их синтеза, затем их концентрация быстро снижается, так как они инактивируются различными способами: расщепляются ферментами, связываются с белками или реагируют с другими соединениями (Yuan et al. 2017). Такие особенности делают регуляцию с участием газомедиаторов быстрой и точной. В различных тканях и органах возможности синтеза (энзиматический, не энзиматический) газомедиаторов и их биодоступность варьируют в зависимости от специфики их физиологических функций (Giuffrè, Vicente 2018).

Субстратом для энзиматического синтеза NO выступает L-аргинин, из которого образуется этот газомедиатор при участии трех изоформ NO-синтазы: эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS) и индуцибельной (iNOS). Конститутивные ферменты (эндотелиальная и нейрональная формы NO-синтазы) являются Ca^{2+} — кальмодулин-зависимыми, их активность растет при увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Индуцибельная форма NO-синтазы (iNOS) является Ca^{2+} -кальмодулин-независимой цитозольной формой и активируется, как правило, в условиях патологий, связанных с ишемией, гипоксией, воспалительными процессами под действием различных стресс-факторов, эндотоксинов и некоторых цитокинов. NO также может образовываться в ходе нитрит-редуктазных реакций с участием гем-содержащих белков в дезокси-форме (Gusakova et al. 2015).

Основными субстратами в процессах энзиматического синтеза H_2S выступают L-цистеин и гомоцистеин и участвуют три основных фермента: цистатионин- β -синтаза (CBS),

цистатионин- γ -лиаза (CSE) и 3-меркаптопируват-сульфуртрансфераза (3MST). CBS экспрессирован преимущественно в клетках нервной системы, CSE обеспечивает синтез сероводорода в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, регулирующих изменение тонуса последних, а 3MST — в эндотелиальных клетках, выстилающих изнутри просвет сосуда (Shibuya et al. 2009). Неферментативный путь образования H_2S реализуется посредством восстановления серы до H_2S при окислении глюкозы (Gusakova et al. 2015).

В сердечно-сосудистой системе основным источником NO является эндотелий. Синтез NO в эндотелиальных клетках индуцируется рядом физиологических стимуляторов и вазоактивных соединений (в том числе и действием напряжения сдвига). NO эндотелиального происхождения — важная сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе, продукция которой улучшает кровоток, снижает кровяное давление, препятствует адгезии и активации тромбоцитов (Arrigo et al. 2023). Важную роль в системном метаболизме NO играют эритроциты, они способны не только обратимо связывать, транспортировать и высвобождать оксид азота в кровеносной системе, но и могут сами синтезировать NO: экспериментально доказано присутствие в плазматической мембране и цитоплазме эритроцитов NO-синтазы эндотелиального типа (LoBue et al. 2026).

В отличие от NO, H_2S -генерирующие ферменты представлены не только в эндотелии, но и в гладких миоцитах сосудистой стенки. Все три фермента (CBS, CSE и 3MST) в активной форме присутствуют в иммунных клетках (нейтрофилах, макрофагах, базофилах, эозинофилах, Т- и В-лимфоцитах и т. д.). Эритроциты человека способны продуцировать H_2S неэнзиматическим путем из элементарной серы или неорганических полисульфидов. Такой способ продукции H_2S стимулируется в условиях гипергликемии и оксидативного стресса (Cirino et al. 2023).

Газомедиаторы играют важную роль как в физиологических условиях, так и в патогенезе ряда заболеваний. Нарушение метаболизма газомедиаторов и взаимосвязь их уровня с выраженностью проявлений патологических процессов зафиксированы в ряде исследований (Arrigo et al. 2023; Kolluru et al. 2020; Tikhomirova et al. 2021). Газомедиаторы в сердечно-сосудистой системе реализуют свою регуляторную функцию в том числе через влияние на функциональные свойства клеток крови и систему гемостаза. В условиях сердечно-сосудистой патологии метаболизм и регуляторные возможности

газомедиаторов наряду с текучими свойствами крови и ее гемостатическим потенциалом приобретают особое значение. Взаимодействие между H_2S и NO может быть сложным и варьировать от синергизма, основанного на данных, полученных в ходе изучения моделей сердечно-сосудистых заболеваний, до антагонистической регуляции друг друга, обнаруженной в условиях воспаления, особенно при легочных инфекциях (Sebová et al. 2016; Muravyov et al. 2019).

Целью настоящего исследования была оценка взаимосвязи метаболизма NO и H_2S с реологическими свойствами крови и системой гемостаза в норме и при гипертонической болезни (ГБ) с оценкой отдаленных последствий COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования и обследуемые

В исследование после получения добровольного информированного согласия были включены пациенты с диагнозом гипертоническая болезнь II ст. и практически здоровые лица (контроль), сопоставимые по возрасту и полу с группой пациентов. Каждая группа состояла

из двух подгрупп: неинфицированных лиц и лиц в постковидном периоде. Забор крови и все измерения у неинфицированных лиц были выполнены в 2019 г. до начала пандемии COVID-19, постковидным считался период в течение от трех до шести месяцев после перенесенного COVID-19 при условии верифицированного диагноза и легкой или средней тяжести течения заболевания (без госпитализации). Количественные и половозрастные характеристики обследуемых представлены в таблице 1.

Забор крови осуществлялся квалифицированным медицинским персоналом из локтевой вены локтевого сгиба с 8:00 до 9:00. Для реологических измерений использовали кровь, стабилизированную ЭДТА, для оценки параметров гемостаза в качестве антикоагулянта использовали 3,8%-ный раствор цитрата натрия. Все манипуляции с кровью проводили в течение четырех часов после ее забора в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической гемореологии (ISCH) (Baskurt et al. 2009).

Гемореологические показатели

Все гемореологические измерения проводили в соответствии с рекомендациями

Табл. 1. Характеристики обследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатели	Здоровые лица		Пациенты с ГБ	
	контроль n = 20	контроль + COVID n = 20	ГБ n = 27	ГБ + COVID n = 28
Средний возраст, лет	55,7 $\pm$ 4,9	59,4 $\pm$ 6,4	60,1 $\pm$ 6,3	64,3 $\pm$ 7,9
Мужчины/женщины	8/12	7/13	10/17	9/19
САД, мм рт. ст.	123 $\pm$ 7	128 $\pm$ 6	152 $\pm$ 8	156 $\pm$ 7
ДАД, мм рт. ст.	81,3 $\pm$ 4,7	84,1 $\pm$ 3,9	92,3 $\pm$ 5,8	93,8 $\pm$ 6,1

Примечание: здесь и далее: контроль — неинфицированные здоровые лица, контроль + COVID — здоровые лица в постковидном периоде, ГБ — неинфицированные пациенты с гипертонической болезнью, ГБ + COVID — пациенты с ГБ в постковидном периоде; САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Table 1. Characteristics of study groups ($M \pm \sigma$)

Parameters	Healthy control		Patients with HT	
	control n = 20	control + COVID n = 20	HT n = 27	HT + COVID n = 28
Average age, years	55.7 $\pm$ 4.9	59.4 $\pm$ 6.4	60.1 $\pm$ 6.3	64.3 $\pm$ 7.9
Men/Women	8/12	7/13	10/17	9/19
SBP, mm Hg	123 $\pm$ 7	128 $\pm$ 6	152 $\pm$ 8	156 $\pm$ 7
DBP, mm Hg	81.3 $\pm$ 4.7	84.1 $\pm$ 3.9	92.3 $\pm$ 5.8	93.8 $\pm$ 6.1

Note: control — uninfected healthy persons; control + COVID — healthy persons in the post-covid period; HT — uninfected patients with hypertension; HT + COVID — patients with hypertension in the post-covid period; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Международного общества по клинической гемореологии (Baskurt et al. 2009).

Показатель гематокрита (объемная концентрация форменных элементов, %) цельной крови оценивали общепринятым методом с помощью микрогематокритной центрифуги (СМ-70, Латвия).

Вязкость цельной крови и плазмы измеряли с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США). Плазму крови отделяли центрифугированием, поскольку плазма является ньютоновской жидкостью, ее вязкость определяли при высоких (300 с^{-1}) скоростях сдвига. Вязкость цельной крови измеряли при семи скоростях сдвига (от 1 до 300 с^{-1}).

Деформируемость красных клеток крови оценивали с помощью системы RheoScan D300 (Южная Корея), измерение основано на сочетании реометрической микрофлюидики и лазерной дифрактометрии (Shin et al. 2007). Определяли следующие показатели: индекс элонгации эритроцитов (EI) при напряжении сдвига 3 Па и максимальный индекс элонгации.

Степень агрегации эритроцитов оценивали фотометрическим методом с помощью агрегометра Мугенне МА-1 (Германия). Метод основан на изменении светопропускания при объединении клеток в агрегаты. Образующиеся при этом свободные пространства суспензионной среды способствуют увеличению прохождения света через образец крови (Schmid-Schönbein et al. 1975). Измерения агрегации проводили при двух режимах: М — измерение агрегации в стазе после полной предварительной дезагрегации эритроцитов и М1 — измерение агрегации при низкосдвиговом течении (3 с^{-1}). Запись делали в течение 5 и 10 сек для каждого режима (M_5 , M_{10} и $M1_5$, $M1_{10}$).

Скорость образования и прочность эритроцитарных агрегатов оценивали с использованием системы RheoScan D300 (Южная Корея). Определение устойчивости агрегатов к действию приложенного напряжения сдвига в данном приборе основано на принципе микрофлюидики (Shin et al. 2009). С помощью программного обеспечения после обработки записанной кривой получали следующие показатели: critical time — минимальное время, необходимое для формирования агрегатов после их полной дезагрегации (т. е. величина, обратная скорости формирования агрегатов) и critical stress — минимальная величина напряжения сдвига, необходимая для разрушения агрегатов эритроцитов, характеризующая прочность образованных агрегатов, их устойчивость к сдвиговому напряжению.

Параметры гемостаза

Оценку процесса свертывания цельной крови выполняли методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) с помощью программно-аппаратного комплекса АРП-01М «Меднорд» (Россия). Принцип действия аппарата основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенной в кювету с кровью пациента. С помощью программного обеспечения на основе полученных графических записей процесса свертывания крови рассчитывали следующие показатели: А0 — начальное значение амплитуды в начальный момент времени t_0 ; t_1 — период реакции (время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ — А1); А1 — амплитуда контактной фазы коагуляции; ИКК — интенсивность контактной фазы коагуляции; t_2 — время достижения амплитуды А2 НПТЭГ; КТА — константа тромбиновой активности; А2 — увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 отн. ед.; А3 — величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования; t_3 — время свертывания крови (ВСК), точка желирования; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; А4 — величина амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования; t_4 — время достижения амплитуды А4 НПТЭГ; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; А5 — величина максимальной амплитуды НПТЭГ (в точке формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка); t_5 — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка; МА — максимальная амплитуда сгустка; ИТС — интенсивность тотального свертывания крови, ИРЛС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка (Tyutrin, Udut 2016).

Параметры *тромбоцитарного гемостаза* оценивали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «Биола» (Россия). В обогащенной тромбоцитами плазме крови параметры спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрировали как традиционным методом, предложенным Борном и О'Брайеном, так и методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени, предложенным З. А. Габбасовым и соавторами (Gabbasov et al. 1989).

Оценка метаболизма NO и H_2S

Продукцию NO оценивали, измеряя общее содержание его стабильных метаболитов нитритов и нитратов в плазме крови NOx спектрофотометрическим методом, основанным

на цветной реакции с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм с помощью спектрофотометра UNICO 1201 (США) (Miranda et al. 2001).

Содержание H_2S в плазме крови оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого (Norris et al. 2011). После развития цветной реакции и осаждения белков абсорбцию измеряли при длине волны 670 нм с использованием спектрофотометра UNICO 1201 (США).

Статистическая обработка

После проверки выборки на нормальность распределения статистическую обработку полученных данных производили с помощью программы STATISTICA 10 с использованием параметрических критериев: для оценки различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента, корреляционные взаимосвязи содержания газомедиаторов в плазме крови с реологическими показателями и параметрами гемостаза оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона. За уровень статистической значимости принимали значения $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Метаболизм газомедиаторов

В условиях нормы отмечен устойчивый баланс газомедиаторов NO и H_2S в плазме крови,

который сохранился и после перенесенного COVID-19, в постковидном периоде не выявлено статистически значимых различий в содержании стабильных метаболитов оксида азота и сероводорода в плазме в сравнении с неинфицированным контролем (рис. 1).

Содержание H_2S в плазме крови у пациентов с ГБ, как у неинфицированных, так и в постковидном периоде, осталось практически неизменным и не отличалось от нормы (рис. 1).

Содержание циркулирующих метаболитов NO у неинфицированных пациентов с ГБ было на 51% ($p < 0,01$) выше в сравнении со здоровым контролем (рис. 1). Такой значительный прирост продукции NO не может быть обеспечен эндотелиальной NO-синтазой, синтез NO с участием конститутивной формы NOS (eNOS) обеспечивает стабильную и невысокую продукцию этого газомедиатора. Значительный прирост NO связан с активацией индуцибельной изоформы этого фермента iNOS. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта изоформа фермента (iNOS) считается патологической в отличие от конститутивной. Индуцирующими агентами для iNOS являются эндотоксины, γ -интерферон, интерлейкин-1 и ФНО- α . Активируют индукцию iNOS цитокины и липополисахариды бактерий (Pozhilova, Novikov 2015).

После перенесенного COVID-19 содержание NOx у пациентов с ГБ значительно снизилось, что может быть обусловлено как эндотелиальной дисфункцией, так и повышенным расходом этого газомедиатора в иммунных реакциях (Mahdi et al. 2022). Установлено, что SARS-CoV-2 ответственен не только за легочную патологию,

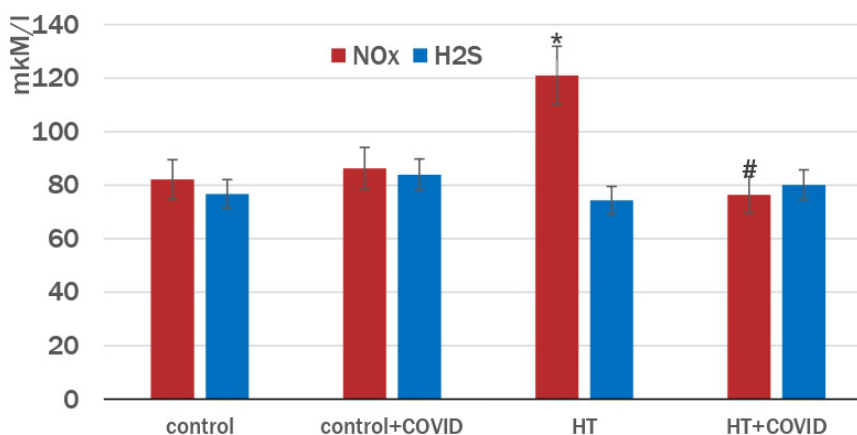


Рис. 1. Содержание газомедиаторов (NO и H_2S) в плазме крови у практически здоровых лиц и пациентов с ГБ. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ ($p < 0,05$)

Fig. 1. The content of gasotransmitters (NO and H_2S) in blood plasma in healthy controls and patients with hypertension. * — statistically significant differences compared to control ($p < 0,05$); # — statistically significant differences compared to HT patients ($p < 0,05$)

но и за мультиорганные нарушения. Наличие продолжительных симптомов после перенесенного COVID-19 у госпитализированных пациентов по разным данным колеблется от 32,6% до 87%. Причины постковидного синдрома пока не установлены. Наиболее вероятным считается предположение о том, что это аутоиммунный процесс с избыточным врожденным иммунным ответом и активацией цитокинов (Lechner-Scott et al. 2021).

По данным ряда исследований при заражении SARS-CoV-2 отмечена дисрегуляция метаболитов NOx и снижение общего содержания NO у госпитализированных пациентов с COVID-19. В качестве основной причины этого рассматривается эндотелиальная дисфункция, вызванная коронавирусом, поскольку эндотелиальные клетки повреждаются при проникновении и распространении SARS-CoV-2, что способствует инактивации eNOS и снижению биодоступности NO в постковидном периоде (Nikolaidis et al. 2021).

Высказано предположение, что уровень метаболитов NO может служить предиктором состояния здоровья у пациентов, перенесших COVID-19. Измененный уровень циркулирующего NO как ключевого иммунного, сердечно-сосудистого и неврологического медиатора может лежать в основе ряда неизученных отдаленных последствий инфицирования SARS-CoV-2 у выздоровевших пациентов (Fang et al. 2021).

Реологические показатели

У неинфицированных пациентов с ГБ реологические свойства крови не отличались от этих показателей здоровых лиц за исключением

вязкости плазмы, которая была на 16% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. В постковидном периоде у пациентов с ГБ зафиксированы значительные изменения гемореологического профиля: вискозодвиговая вязкость крови была снижена (на 7,5%, $p < 0,05$) (табл. 2), что обусловлено более низким показателем гематокрита (на 4%, $p < 0,05$) и сниженной вязкостью плазмы (на 18%, $p < 0,05$).

Несмотря на это, низкосдвиговая вязкость крови была на 10,9% ($p < 0,05$) выше, чем у неинфицированных пациентов. Кровь — неньютоновская жидкость, ее вязкость зависит от скорости сдвига и при низких скоростях сдвига основной детерминантой повышенной вязкости является агрегация эритроцитов. У неинфицированных пациентов с ГБ агрегатные свойства эритроцитов были неблагоприятно изменены в сравнении с контролем: у них отмечена не только более высокая степень агрегации, но и более быстрое формирование агрегатов и их повышенная устойчивость к сдвигу (табл. 3).

В постковидном периоде степень агрегации эритроцитов при ГБ не возросла, что может быть связано с повышенным расходом фибриногена (о чем косвенно свидетельствует снижение вязкости плазмы, которая в основном зависит от содержания этого белка). Тем не менее скорость объединения эритроцитов в агрегаты возросла при высокой прочности образующихся агрегатов (табл. 2). Это указывает на сохраняющиеся в постковидном периоде последствия нарушений количественных и качественных свойств эритроцитов. Эти нарушения обусловлены тем, что SARS-CoV-2 способен взаимодействовать не только с эндотелиоцитами,

Табл. 2. Реологические свойства крови

Параметры	Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Hct, %	44,6 ± 6,0	43,5 ± 5,0	43,7 ± 5,7	41,9 ± 4,5#
ВП, мПа·с	2,72 ± 0,36	2,31 ± 0,39	3,05 ± 0,42*	2,50 ± 0,50#
ВК 1, мПа·с	41,3 ± 9,3	41,4 ± 8,9	39,5 ± 9,8	43,8 ± 15,3#
ВК 2, мПа·с	18,3 ± 4,8	15,9 ± 3,4	16,7 ± 3,2	14,9 ± 3,9
ВК 3, мПа·с	9,05 ± 2,29	7,80 ± 1,08	8,22 ± 1,44	7,46 ± 1,27
ВК 4, мПа·с	7,63 ± 1,71	6,99 ± 1,03	6,88 ± 0,79	6,52 ± 0,88
ВК 5, мПа·с	6,94 ± 1,45	6,40 ± 0,89	6,41 ± 0,71	5,98 ± 0,75#
ВК 6, мПа·с	6,48 ± 1,23	6,05 ± 0,81	6,14 ± 0,68	5,68 ± 0,71#
ВК 7, мПа·с	5,57 ± 0,76	5,61 ± 0,64	5,95 ± 0,59	5,37 ± 0,67#

Примечание: Hct — показатель гематокрита, ВП — вязкость плазмы, ВК — вязкость цельной крови, скорости сдвига: 1 — 1 с⁻¹, 2 — 5 с⁻¹, 3 — 50 с⁻¹, 4 — 100 с⁻¹, 5 — 150 с⁻¹, 6 — 200 с⁻¹, 7 — 300 с⁻¹. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ ($p < 0,05$).

Table 2. Blood rheological properties

Parameters	control	control + COVID-19	HT	HT + COVID-19
Hct, %	44.6 ± 6.0	43.5 ± 5.0	43.7 ± 5.7	41.9 ± 4.5#
PV, mPa·s	2.72 ± 0.36	2.31 ± 0.39	3.05 ± 0.42*	2.50 ± 0.50#
BV 1, mPa·s	41.3 ± 9.3	41.4 ± 8.9	39.5 ± 9.8	43.8 ± 15.3#
BV 2, mPa·s	18.3 ± 4.8	15.9 ± 3.4	16.7 ± 3.2	14.9 ± 3.9
BV 3, mPa·s	9.05 ± 2.29	7.80 ± 1.08	8.22 ± 1.44	7.46 ± 1.27
BV 4, mPa·s	7.63 ± 1.71	6.99 ± 1.03	6.88 ± 0.79	6.52 ± 0.88
BV 5, mPa·s	6.94 ± 1.45	6.40 ± 0.89	6.41 ± 0.71	5.98 ± 0.75#
BV 6, mPa·s	6.48 ± 1.23	6.05 ± 0.81	6.14 ± 0.68	5.68 ± 0.71#
BV 7, mPa·s	5.57 ± 0.76	5.61 ± 0.64	5.95 ± 0.59	5.37 ± 0.67#

Note: Hct — hematocrit; PV — plasma viscosity; BV — whole blood viscosity; shear rates: 1 — 1 s⁻¹, 2 — 5 s⁻¹, 3 — 50 s⁻¹, 4 — 100 s⁻¹, 5 — 150 s⁻¹, 6 — 200 s⁻¹, 7 — 300 s⁻¹. * — statistically significant differences compared to control (p < 0.05); # — statistically significant differences compared to HT patients (p < 0.05)

Табл. 3. Микрореологические свойства эритроцитов (агрегация и деформируемость)

Параметры	Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Cr time, с	9,18 ± 1,46	9,05 ± 1,26	8,32 ± 2,07*	7,28 ± 1,64#
Cr stress, мПа	550 ± 159	540 ± 79	651 ± 155*	662 ± 110
M ₅ , отн. ед.	4,77 ± 1,04	4,54 ± 1,30	5,57 ± 1,63*	4,78 ± 1,62
M ₁₀ , отн. ед.	11,8 ± 2,3	12,6 ± 4,1	13,9 ± 3,9*	12,0 ± 2,9
M1 ₅ , отн. ед.	10,4 ± 1,7	9,08 ± 1,64	10,0 ± 1,1	9,53 ± 1,96
M1 ₁₀ , отн. ед.	22,8 ± 4,7	24,4 ± 6,8	24,7 ± 3,3	23,9 ± 5,3
EI 3Pa, отн. ед.	0,298 ± 0,012	0,317 ± 0,080	0,308 ± 0,020	0,297 ± 0,028
EI max, отн. ед.	0,533 ± 0,016	0,539 ± 0,025	0,491 ± 0,075*	0,532 ± 0,058

Примечание: Cr time — время, необходимое для начала агрегации после полного разобщения эритроцитов; Cr stress — минимальный стресс, при котором начинается разобщение агрегатов на отдельные клетки; M — степень агрегации при стазе; M1 — степень агрегации эритроцитов при низкосдвиговом течении (3 с⁻¹); нижние индексы 5 и 10 — время измерения: 5 с и 10 с. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем (p < 0,05); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ (p < 0,05).

Table 3. Microrheological properties of erythrocytes (deformability and aggregation)

Parameters	control	control + COVID-19	HT	HT + COVID-19
Cr time, s	9.18 ± 1.46	9.05 ± 1.26	8.32 ± 2.07*	7.28 ± 1.64#
Cr stress, mPa	550 ± 159	540 ± 79	651 ± 155*	662 ± 110
M ₅ , r. u.	4.77 ± 1.04	4.54 ± 1.30	5.57 ± 1.63*	4.78 ± 1.62
M ₁₀ , r. u.	11.8 ± 2.3	12.6 ± 4.1	13.9 ± 3.9*	12.0 ± 2.9
M1 ₅ , r. u.	10.4 ± 1.7	9.08 ± 1.64	10.0 ± 1.1	9.53 ± 1.96
M1 ₁₀ , r. u.	22.8 ± 4.7	24.4 ± 6.8	24.7 ± 3.3	23.9 ± 5.3
EI 3Pa, r. u.	0.298 ± 0.012	0.317 ± 0.080	0.308 ± 0.020	0.297 ± 0.028
EI max, r. u.	0.533 ± 0.016	0.539 ± 0.025	0.491 ± 0.075*	0.532 ± 0.058

Note: Cr time — the time required for the onset of erythrocyte aggregates formation after their complete disruption; Cr stress — minimal shear stress required for erythrocyte aggregate disruption; M — erythrocyte aggregation in stasis; M1 — erythrocyte aggregation under low shear rate (3 s⁻¹); subscripts 5 and 10 — time of measurement: 5 s and 10 s. * — statistically significant differences compared to control (p < 0.05); # — statistically significant differences compared to HT patients (p < 0.05)

но и с эритроцитами (Al-Kuraishy et al. 2023; Jacobs, Booth 2022).

Показано, что процесс агрегации эритроцитов у пациентов с COVID-19, независимо от плазменных факторов, приводит к образованию более компактных, плотных, трехмерных агрегатов (Bosek et al. 2023). Эти агрегаты характеризуются повышенной прочностью и устойчивостью к действию напряжения сдвига, что увеличивает риск тромботических событий и нарушений микроциркуляции (COVIDSurg Collaborative... 2022).

Более того, было высказано предположение, что клеточные факторы агрегации могут быть ответственны за тромботические нарушения, наблюдаемые в течение длительного времени после заражения, даже когда плазменные факторы пришли в норму (Bosek et al. 2023).

Параметры гемостаза

У практически здоровых лиц в постковидном периоде отмечены значимые изменения показателей свертывания цельной крови, которые выражались в ингибировании фазы контактной коагуляции: амплитуда этой фазы была на 26% ($p < 0,05$) ниже, а длительность на 52% ($p < 0,01$) больше, чем у неинфицированных лиц (рис. 2).

Сниженные константа тромбиновой активности (на 39%, $p < 0,05$), интенсивность коагуляционного драйва (на 35%, $p < 0,05$) наряду с существенным замедлением полимеризационного этапа свертывания крови (время полимеризации сгустка на 26% ($p < 0,05$) превышало этот показатель в контроле) свидетельствовали о выраженном замедлении и снижении интенсивности процессов свертывания крови на всех его этапах. В результате суммарное время свертывания крови было длительнее (на 73%, $p < 0,01$) в сравнении с этим показателем у неинфицированных лиц.

Такие изменения показателей гемостаза в постковидном периоде у здоровых лиц могут быть обусловлены как остаточным эффектом профилактической антикоагулянтной терапии при лечении COVID-19, так и повышенным расходом фибриногена в ходе этого заболевания.

У неинфицированных пациентов с ГБ зафиксирована интенсификация процессов гемостаза практически на всех этапах свертывания крови в сравнении со здоровым контролем: степень агрегации тромбоцитов была на 27% ($p < 0,05$) выше, время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры на 17% ($p < 0,05$) короче, а интенсивность полимеризации сгустка

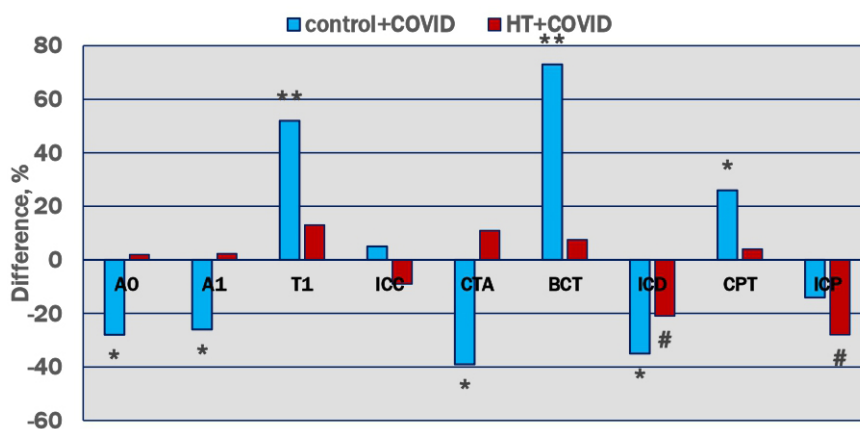


Рис. 2. Изменения параметров свертывания цельной крови после перенесенного COVID-19 (в % по отношению к показателям неинфицированных лиц). A0 — амплитуда начального этапа контактной коагуляции; A1 — амплитуда контактной коагуляции; T1 — время контактной коагуляции; ИКК — интенсивность контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ВСК — время свертывания крови; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва; ВПС — время полимеризации сгустка; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка. * — различия статистически значимы в сравнении с контролем ($p < 0,05$); # — различия значимы в сравнении с неинфицированными пациентами с ГБ ($p < 0,05$)

Fig. 2. Changes in whole blood coagulation parameters after COVID-19 (% compared to uninfected persons). A0 — amplitude of the initial stage of contact coagulation; A1 — amplitude of contact coagulation; T1 — time of contact coagulation; ICC — intensity of contact coagulation; CTA — constant of thrombin activity; BCT — blood clotting time; ICD — intensity of the proteolytic stage of coagulation; CPT — clot polymerization time; ICP — intensity of clot polymerization. * — statistically significant differences compared to control ($p < 0.05$); # — statistically significant differences compared to HT patients ($p < 0.05$)

на 33% ($p < 0,05$) выше, что может быть обусловлено повышенным уровнем фибриногена (косвенным свидетельством чему служит высокая вязкость плазмы у этих пациентов).

В постковидном периоде у пациентов с ГБ отмечены статистически значимое замедление протеолитического этапа (снижение ИКД на 21%, $p < 0,05$) и снижение интенсивности полимеризационного этапа (снижение ИПС на 28%, $p < 0,05$), Интенсивность и время контактной фазы коагуляции оставались такими же повышенными, как у неинфицированных лиц. Такое изменение параметров только плазменного гемостаза при сохраняющейся высокой активности тромбоцитарного звена гемостаза указывает на истощение фибриногена, что подтверждается и выраженным снижением вязкости плазмы.

Взаимосвязь метаболизма газомедиаторов с реологическими свойствами крови и параметрами гемостаза

В группе здоровых лиц, как неинфицированных, так и перенесших COVID-19, отмечено большое количество значимых корреляционных

связей между содержанием оксида азота (табл. 4) и сероводорода (табл. 5) в плазме крови с гемореологическими показателями и параметрами гемостаза, как тромбоцитарного, так и плазменного. И в том, и в другом случае отмечена тесная корреляция между содержанием NO и H_2S в плазме, что указывает на их взаимосвязь и взаимовлияние.

Количество и теснота корреляционных взаимосвязей между содержанием газомедиаторов в плазме крови и ее реологическими и гемостатическими параметрами у пациентов с ГБ были значительно ниже, чем в контроле. У неинфицированных пациентов с ГБ уровень NO в плазме крови коррелировал лишь с некоторыми показателями агрегатных свойств эритроцитов и тромбоцитов, в постковидном периоде отмечены слабые корреляционные связи с показателями вязкости и свертывания крови (табл. 4).

Для сероводорода также отмечены немногочисленные значимые корреляционные взаимосвязи с параметрами гемостаза и микрореологическими свойствами эритроцитов (агрегацией и деформируемостью) у пациентов с ГБ (табл. 5).

Табл. 4. Коэффициенты корреляции r ($p < 0,05$) содержания NO в плазме крови с реологическими показателями и параметрами гемостаза

Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Hb (0,564)	M5 (–0,419)	Cr time (0,367)	ВП (–0,361)
M1 ₅ (–0,540)	M ₁₀ (–0,525)	Cr stress (–0,564)	БК 3 (–0,336)
БК 2 (0,719)	M1 ₁₀ (–0,461)	БК 1 (–0,417)	A0 (–0,463)
БК 3 (0,647)	Cr stress (–0,376)	АТспонт (0,397)	A1 (–0,478)
АТинд (–0,518)	БК 1 (–0,419)		T5 (0,678)
КТА (–0,524)	АТинд (0,589)		
ИКД (–0,409)	A0 (–0,753)		
ИПС (0,424)	ИПС (0,496)		
ИРАС (0,617)	T5 (0,635)		
H_2S (–0,424)	H_2S (–0,619)		

Примечание: Hb — содержание гемоглобина; ВП — вязкость плазмы; БК — вязкость крови, 1 — при 1 с^{-1} ; 2 — при 5 с^{-1} ; 3 — при 50 с^{-1} ; М — степень агрегации эритроцитов в стазе, M1 — степень агрегации эритроцитов при низкосдвиговом течении (3 с^{-1}) (индексы: 5 — измерение в течение 5 с, 10 — измерение в течение 10 с); Cr time — показатель скорости образования агрегатов эритроцитов; Cr stress — показатель прочности агрегатов эритроцитов; АТспонт — степень спонтанной агрегации тромбоцитов; АТинд — степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; A0 — амплитуда начального этапа контактной фазы коагуляции крови; A1 — амплитуда контактной коагуляции; КТА — константа тромбиновой активности; ИКД — интенсивность протеолитического этапа свертывания крови; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; T5 — время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка; ИРАС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; H_2S — содержание сероводорода в плазме крови.

Table 4. Correlation coefficients r ($p < 0.05$) of NO content in blood plasma with rheological and hemostasis parameters

control	control+ COVID-19	HT	HT+ COVID-19
Hb (0.564)	M5 (–0.419)	Cr time (0.367)	PV (–0.361)
M1 ₅ (–0.540)	M ₁₀ (–0.525)	Cr stress (–0.564)	BV 3 (–0.336)
BV 2 (0.719)	M1 ₁₀ (–0.461)	BV 1 (–0.417)	A0 (–0.463)
BV 3 (0.647)	Cr stress (–0.376)	PAspont (0.397)	A1 (–0.478)
PAind (–0.518)	BV 1 (–0.419)		T5 (0.678)
CTA (–0.524)	PAind (0.589)		
ICD (–0.409)	A0 (–0.753)		
ICP (0.424)	ICP (0.496)		
ICRL (0.617)	T5 (0.635)		
H ₂ S (–0.424)	H ₂ S (–0.619)		

Note: Hb — hemoglobin content; PV — plasma viscosity; BV — blood viscosity, 1 — at 1 s⁻¹; 2 — at 5 s⁻¹; 3 — at 50 s⁻¹; M — erythrocyte aggregation in stasis; M1 — erythrocyte aggregation under low shear rate (3 s⁻¹); subscripts 5 and 10 — time of measurement: 5 s and 10 s; Cr time — indicator of the rate of formation of erythrocyte aggregates; Cr stress — indicator of the strength of erythrocyte aggregates; PAspont — extent of spontaneous platelet aggregation; PAind — extent of ADP-induced platelet aggregation; A0 — amplitude of the initial stage of the contact phase of blood coagulation; A1 — amplitude of the contact phase of blood coagulation; CTA — constant of thrombin activity; ICD — intensity of the proteolytic stage of coagulation; ICP — intensity of clot polymerization; T5 — time of formation of fibrin-platelet clot; ICRL — intensity of clot retraction and lysis; H₂S — hydrogen sulfide content in blood plasma

Табл. 5. Коэффициенты корреляции r ($p < 0,05$) содержания H₂S в плазме крови с реологическими показателями и параметрами гемостаза

Контроль	Контроль + COVID-19	ГБ	ГБ + COVID-19
Hb (–0,634)	M1 ₅ (0,496)	EI 3Pa (0,663)	Hct (0,342)
M ₅ (0,428)	ВП (0,407)	Cr stress (–0,435)	АТинд (–0,349)
M1 ₅ (0,681)	АТинд (–0,759)	АТспонт (–0,477)	A2 (–0,369)
M1 ₁₀ (0,528)	ИПС (–0,419)	ИРАС (0,398)	T2 (–0,389)
Cr time (–0,429)	T5 (–0,510)		ИКД (0,439)
BK 2 (–0,435)	ИТС (0,590)		МА (0,386)
A0 (–0,577)	NO (–0,619)		
A1 (–0,575)			
КТА (0,422)			
NO (–0,424)			

Примечание: Hb — содержание гемоглобина; Hct — показатель гематокрита; ВП — вязкость плазмы; BK 2 — вязкость крови при 5 с⁻¹; M — степень агрегации эритроцитов в стазе; M1 — степень агрегации эритроцитов при низкосдвиговом течении (3 с⁻¹) (индексы: 5 — измерение в течение 5 с, 10 — измерение в течение 10 с); Cr time — показатель скорости образования агрегатов эритроцитов; Cr stress — показатель прочности агрегатов эритроцитов; EI 3 Pa — индекс элонгации (деформируемость) эритроцитов при напряжении сдвига 3 Па; АТспонт — степень спонтанной агрегации тромбоцитов; АТинд — степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; A0 — амплитуда начального этапа контактной фазы коагуляции крови; A1 — амплитуда контактной коагуляции; A2 — амплитуда константы тромбина; T2 — время достижения константы тромбина; КТА — константа тромбиновой активности; ИКД — интенсивность протеолитического этапа свертывания крови; ИПС — интенсивность полимеризации сгустка; T5 — время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка; МА — максимальная амплитуда формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка; ИТС — интенсивность тотального свертывания крови; ИРАС — интенсивность ретракции и лизиса сгустка; NO — содержание оксида азота в плазме крови.

Table 5. Correlation coefficients r ($p < 0.05$) of H_2S content in blood plasma with rheological and hemostasis parameters

control	control+ COVID-19	HT	HT+ COVID-19
Hb (–0.634)	M1 ₅ (0.496)	EI 3Pa (0.663)	Hct (0.342)
M ₅ (0.428)	PV (0.407)	Cr stress (–0.435)	PAind (–0.349)
M1 ₅ (0.681)	PAind (–0.759)	PAspont (–0.477)	A2 (–0.369)
M1 ₁₀ (0.528)	ICP (–0.419)	ICRL (0.398)	T2 (–0.389)
Cr time (–0.429)	T5 (–0.510)		ICD (0.439)
BV 2 (–0.435)	ITC (0.590)		MA (0.386)
A0 (–0.577)	NO (–0.619)		
A1 (–0.575)			
CTA (0.422)			
NO (–0.424)			

Note: Hb — hemoglobin content; Hct — hematocrit; PV — plasma viscosity; BV 2 — blood viscosity, 2 — at 5 s^{-1} ; M — erythrocyte aggregation in stasis; M1 — erythrocyte aggregation under low shear rate (3 s^{-1}); subscripts 5 and 10 — time of measurement: 5 s and 10 s; Cr time — indicator of the rate of formation of erythrocyte aggregates; Cr stress — indicator of the strength of erythrocyte aggregates; EI 3 Pa — elongation index (deformability) of erythrocyte under shear stress 3 Pa; PAspont — extent of spontaneous platelet aggregation; PAind — extent of ADP-induced platelet aggregation; A0 — amplitude of the initial stage of the contact phase of blood coagulation; A1 — amplitude of the contact phase of blood coagulation; A2 — amplitude of the thrombin constant; T2 — time to reach the thrombin constant; CTA — constant of thrombin activity; ICD — intensity of the proteolytic stage of coagulation; ICP — intensity of clot polymerization; T5 — time of formation of the fibrin-platelet clot; MA — maximal amplitude of the fibrin-platelet clot formation; ITC — intensity of total blood coagulation; ICRL — intensity of clot retraction and lysis; NO — NO content in blood plasma

Заключение

В норме поддерживается стабильный баланс газомедиаторов (NO и H_2S) в плазме крови, который сохраняется и после перенесенного COVID-19. Участие газомедиаторов в регуляции реологических свойств крови, процессов ее свертывания и тесное взаимодействие NO и H_2S подтверждается многочисленными корреляционными взаимосвязями реологических показателей и параметров свертывания крови с содержанием NO и H_2S в плазме крови как у неинфицированных, так и у перенесших COVID-19 практически здоровых лиц.

Рост содержания циркулирующих метаболитов оксида азота NOx у пациентов с ГБ можно рассматривать как результат адаптивных процессов, направленных на компенсацию патологического дефицита биоактивного NO при этой патологии. Повышенный расход NO в иммунных реакциях (при COVID-19) в сочетании с повреждением эндотелия коронавирусом с последующей инактивацией eNOS и снижением биодоступности NO вносит свой вклад в снижение уровня NOx у пациентов с ГБ в постковидном периоде.

Дисбаланс газомедиаторов (NO и H_2S) у пациентов с ГБ проявляется в снижении их регуляторных влияний на реологические свойства крови и процессы ее свертывания и сохраняется после перенесенного COVID-19, несмотря на возвращение содержания NO к нормальным значениям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Авторы сообщают, что при проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», протокол № 2 от 16 февраля 2023 г.

Ethics Approval

The authors affirm that the study adhered to ethical guidelines for research involving human participants. The study was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl State Pedagogical University Named After K. D. Ushinsky, Minutes of Meeting No. 2, 16 February 2023.

Вклад авторов

а. Тихомирова Ирина Александровна — разработка концепции исследования, анализ полученных результатов, написание статьи;
б. Муравьев Алексей Васильевич — участие в экспериментальном исследовании, анализ и обработка полученных данных;
в. Петроченко Елена Петровна — экспериментальное исследование гемореологического профиля и параметров гемостаза;

г. [Петроченко Александр Сергеевич] — формирование групп обследуемых, организация забора крови и экспериментальной работы.

Все авторы внесли свой вклад в написание статьи и одобрили представленную версию.

Author Contributions

а. Irina A. Tikhomirova — conceptualization, data analysis, manuscript writing;
б. Alexei V. Muravyov — experimental study, data analysis and processing;
в. Elena P. Petrochenko — experimental study of the hemorheological profile and hemostasis parameters;
д. [Alexander S. Petrochenko] — formation of study groups, organization of blood sampling and experimental procedures.

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

References

- Ali, M. Y., Ping, C. Y., Mok, Y. Y. et al. (2006) Regulation of vascular nitric oxide *in vitro* and *in vivo*; A new role for endogenous hydrogen sulfide? *British Journal of Pharmacology*, vol. 149, no. 6, pp. 625–634. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706906> (In English)
- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., El-Bouseary, M. M. et al. (2023) Hyperviscosity syndrome in COVID-19 and related vaccines: Exploring of uncertainties. *Clinical and Experimental Medicine*, vol. 23, no. 3, pp. 679–688. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00836-x> (In English)
- Arrigo, E., Comità, S., Pagliaro, P. et al. (2023) Clinical applications for gasotransmitters in the cardiovascular system: Are we there yet? *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 15, article 12480. <https://doi.org/10.3390/ijms241512480> (In English)
- Baskurt, O. K., Boynard, M., Cokelet, G. C. et al. (2009) New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 42, no. 2, pp. 75–97. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1202> (In English)
- Bosek, M., Wybranowski, T., Napiórkowska-Mastalerz, M. et al. (2023) The impact of COVID-19 on cellular factors influencing red blood cell aggregation examined in dextran: Possible causes and consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 19, article 14952. <https://doi.org/10.3390/ijms241914952> (In English)
- Cebová, M., Košútová, M., Pecháňová, O. (2016) Cardiovascular effects of gasotransmitter donors. *Physiological Research*, vol. 65, no. 3, pp. S291–S307. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933441> (In English)
- Cirino, G., Szabo, C., Papapetropoulos, A. (2023) Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiological Reviews*, vol. 103, no. 1, pp. 31–276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2021> (In English)
- COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative (2022) SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, vol. 77, no. 1, pp. 28–39. <https://doi.org/10.1111/anae.15563> (In English)
- Fang, W., Jiang, J., Su, L. et al. (2021) The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 1, no. 163, pp. 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008> (In English)
- Gabbasov, Z. A., Popov, E. G., Gavrilov, I. Yu. et al. (1989) New high sensitive method of analysis of platelet aggregation. *Laboratornoe delo*, no. 10, pp. 15–18. (In Russian)
- Giuffrè, A., Vicente, J. B. (2018) Hydrogen sulfide biochemistry and interplay with other gaseous mediators in mammalian physiology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2018, article 6290931. <https://doi.org/10.1155/2018/6290931> (In English)
- Gusakova, S. V., Kovalev, I. V., Smaglyi, L. V. et al. (2015) Gas signalling in mammalian cells. *Progress in Physiological Science*, vol. 46, no. 4, pp. 53–73. (In Russian)
- Jacobs, J. W., Booth, G. S. (2022) COVID-19 and immune-mediated RBC destruction. *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 157, no. 6, pp. 844–851. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab210> (In English)

- Kolluru, G. K., Shen, X., Kevil, C. G. (2020) Reactive sulfur species: A new redox player in cardiovascular pathophysiology. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, vol. 40, no. 4, pp. 874–884. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314084> (In English)
- Lechner-Scott, J., Levy, M., Hawkes, C. et al. (2021) Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 55, article 103268. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268> (In English)
- LoBue, A., Heuser, S. K., Lindemann, M. et al. (2026) Red blood cell endothelial nitric oxide synthase: A major player in regulating cardiovascular health. *British Journal of Pharmacology*, vol. 183, no. 1, pp. 40–56. <https://doi.org/10.1111/bph.16230> (In English)
- Mahdi, A., Collado, A., Tengbom, J. et al. (2022) Erythrocytes induce vascular dysfunction in COVID-19. *JACC: Basic to Translational Science*, vol. 7, no. 3, pp. 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.12.003> (In English)
- Miranda, K. M., Espey, M. G., Wink, D. A. (2001) A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*, vol. 5, no. 1, pp. 62–71. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0319> (In English)
- Muravyov, A. V., Antonova, N., Tikhomirova, I. A. (2019) Red blood cell micromechanical responses to hydrogen sulfide and nitric oxide donors: Analysis of crosstalk of two gasotransmitters (H₂S and NO). *Series on Biomechanics*, vol. 33, no. 2, pp. 34–40. (In English)
- Nikolaidis, A., Kramer, R., Ostojic, S. (2021) Nitric oxide: The missing factor in COVID-19 severity? *Medical Sciences (Basel)*, vol. 10, no. 1, article 3. <https://doi.org/10.3390/medsci10010003> (In English)
- Norris, E. J., Culbertson, C. R., Narasimhan, S. (2011) The liver as a central regulator of hydrogen sulfide. *Shock*, vol. 36, no. 3, pp. 242–250. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182252ee7> (In English)
- Pozhilova, E. V., Novikov, V. E. (2015) Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*, vol. 14, no. 4, pp. 35–41. (In Russian)
- Schmid-Schönbein, H., Kline, K. A., Heinich, L. et al. (1975) Microrheology and light transmission of blood. III. The velocity of red cell aggregate formation. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, vol. 354, no. 4, pp. 299–317. <https://doi.org/10.1007/BF00587849> (In English)
- Shibuya, N., Milkanai, Y., Kimura, Y. et al. (2009). Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *International Journal of Biochemistry Research*, vol. 146, no. 5, pp. 623–626. <https://doi.org/10.1093/jb/mvp111> (In English)
- Shin, S., Hou, J. X., Suh, J. S. et al. (2007) Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 37, no. 4, pp. 319–328. (In English)
- Shin, S., Nam, J. H., Hou, J. X., Suh, J. S. (2009) A transient, microfluidic approach to the investigation of erythrocyte aggregation: the threshold shear-stress for erythrocyte disaggregation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 42, no. 2, pp. 117–125. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1191> (In English)
- Tikhomirova, I. A., Petrochenko, E. P., Petrochenko, A. S. (2021) Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the cardiovascular system. *Regional blood Circulation and Microcirculation*, vol. 20, no. 1, pp. 5–16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16> (In Russian)
- Tyutrin, I. I., Udut, V. V. (2016) *Low-frequency piezothromboelastography of whole blood: Algorithms of diagnostics and corrections of hemostasiological disorders*. Tomsk: Tomsk State University Publ., 170 p. (In Russian)
- Wang, R. (2010) Hydrogen sulfide: THE third gasotransmitter in biology and medicine. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 12, no. 9, pp. 1061–1064. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2938> (In English)
- Whiteman, M., Moore, P. K. (2009) Hydrogen sulfide and the vasculature: a novel vasculoprotective entity and regulator of nitric oxide bioavailability? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 488–507. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00645.x> (In English)
- Yuan, S., Shen, X., Kevil, C. G. (2017) Hydrogen sulfide and polysulfide in cardiovascular health and immune response. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 27, no. 10, pp. 634–653. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7096> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 577.11:611.8:612.64/.65

EDN IZKECG

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-220-227>

Участие превертебральных узлов в симпатической иннервации желудка у кошек в постнатальном онтогенезе

П. М. Маслюков ^{✉1}, А. И. Емануйлов ¹, Р. В. Березников ¹, В. В. Порсева ¹

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

Сведения об авторах

Петр Михайлович Маслюков, SPIN-код: [7676-0849](#), Scopus AuthorID: [6602102222](#), ResearcherID: [P-2896-2016](#), ORCID: [0000-0002-6230-5024](#), e-mail: mpm@ysmu.ru

Андрей Игоревич Емануйлов, SPIN-код: [7590-9404](#), Scopus AuthorID: [55934994400](#), ResearcherID: [AAP-3421-2021](#), ORCID: [0000-0002-4561-4001](#), post_doc@mail.ru

Роман Васильевич Березников, e-mail: romaberz@mail.ru

Валентина Вячеславовна Порсева, e-mail: vvporseva@mail.ru

Для цитирования: Маслюков, П. М., Емануйлов, А. И., Березников, Р. В., Порсева, В. В. (2026) Участие превертебральных узлов в симпатической иннервации желудка у кошек в постнатальном онтогенезе.

Интегративная физиология, т. 7, № 2, с. 220–227. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-220-227> EDN IZKECG

Получена 20 февраля 2026; прошла рецензирование 13 марта 2026; принята 20 марта 2026.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © П. М. Маслюков, А. И. Емануйлов, Р. В. Березников, В. В. Порсева (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Желудок у млекопитающих иннервируется нейронами симпатических превертебральных ганглиев: парными чревными (ЧГ) и непарным краниальным брыжеечным (КБГ). Целью исследования явилось определение расположения и нейрохимических характеристик симпатических нейронов ЧГ и КБГ, иннервирующих желудок у кошек различных возрастных групп (1, 10, 20, 30 суток, 6 месяцев, а также 10 лет (старые)) с использованием метода ретроградного аксонного транспорта быстрого голубого (Fast Blue) в сочетании с иммуногистохимией. У кошек всех исследованных возрастных групп в ЧГ количество меченых нейронов преобладало относительно КБГ. Число меченых FB-нейронов увеличивалось в первые 10 суток жизни в ЧГ и в 20 суток — в КБГ и далее оставалось постоянным, включая старых животных. Все меченые клетки являлись катехоламинергическими и проявляли иммунореактивность (ИР) к ключевому ферменту биосинтеза катехоламинов — тирозингидроксилазе. Процент меченых FB-нейропептид Y-ИР и соматостатин-ИР-нейронов оставался постоянным на протяжении жизни животных, в то время как кальбиндин-ИР меченые нейроны отсутствовали у всех исследованных кошек. Таким образом, связи превертебральных узлов с желудком являются у кошек сформированными к моменту рождения. Число симпатических нейронов, иннервирующих желудок, увеличивается в постнатальном онтогенезе, в то время как их нейрохимический состав остается постоянным.

Ключевые слова: симпатические нейроны, желудок, иннервация, нейропептид Y, тирозингидроксилаза, соматостатин, постнатальный онтогенез

Participation of prevertebral ganglia in the sympathetic innervation of the stomach in cats during postnatal ontogenesis

P. M. Masliukov ¹, A. I. Emanuilov¹, R. V. Bereznikov¹, V. V. Porseva¹

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

Authors

Petr M. Masliukov, SPIN: 7676-0849, Scopus AuthorID: 6602102222, ResearcherID: P-2896-2016, ORCID: 0000-0002-6230-5024, e-mail: mpm@ysmu.ru

Andrey I. Emanuilov, SPIN: 7590-9404, Scopus AuthorID: 55934994400, ResearcherID: AAP-3421-2021, ORCID: 0000-0002-4561-4001, post_doc@mail.ru

Roman V. Bereznikov, e-mail: romaberz@mail.ru

Valentina V. Porseva, e-mail: vvporseva@mail.ru

For citation: Masliukov, P. M., Emanuilov, A. I., Bereznikov, R. V., Porseva, V. V. (2026) Participation of prevertebral ganglia in the sympathetic innervation of the stomach in cats during postnatal ontogenesis. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 220–227. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-220-227> EDN IZKECG

Received 20 February 2026; **reviewed** 13 March 2026; **accepted** 20 March 2026.

Funding: The study had no any financial support.

Copyright: © P. M. Masliukov, A. I. Emanuilov, R. V. Bereznikov, V. V. Porseva (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](#).

Abstract. The stomach in mammals is innervated by neurons of the sympathetic prevertebral ganglia: paired celiac ganglia (CG) and unpaired superior mesenteric ganglion (SMG). The aim of the study was to determine the localization and neurochemical characteristics of the sympathetic neurons of the CG and SMG innervating the stomach in cats of different age groups (1, 10, 20, 30 days, 6 months, and 10 years (old)) using the method of retrograde axonal transport of Fast Blue (FB) in combination with immunohistochemistry. In cats of all studied age groups, the number of labeled neurons in the CG predominated compared to the SMG. The number of FB-labeled neurons increased in the first 10 days of life in the CG and at 20 days in the SMG, and then remained constant, including in aged animals. All labeled cells were catecholaminergic and showed immunoreactivity (IR) to the key enzyme of catecholamine biosynthesis — tyrosine hydroxylase. The percentage of FB-labeled neuropeptide Y-IR and somatostatin-IR neurons remained constant throughout the life of the animals, while calbindin-IR-labeled neurons were absent in all cats studied. Thus, connections between the prevertebral ganglia and the stomach are established in cats by the time of birth. The number of sympathetic neurons innervating the stomach increases during postnatal development, while their neurochemical composition remains constant.

Keywords: sympathetic neurons, stomach, innervation, neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase, somatostatin, postnatal ontogenesis

Введение

У млекопитающих желудок иннервируется симпатическими превертебральными ганглиями, представленными парными чревными ганглиями (ЧГ) и непарным краниальным брыжеечным узлом (КБГ) (Quinson et al. 2001; Szurszewski, Linden 2012; Wan et al. 2025). В желудке симпатические нейроны иннервируют внутристеночные артерии, интрамуральные ганглии межмышечного сплетения и гладкие мышцы (преимущественно круговые). У крыс наиболее плотная симпатическая иннервация наблюдается в артериях и ганглиях межмышечного сплетения (Walter et al. 2016). Однако симпатические волокна редко иннервируют слизистую оболочку (Furness et al. 2020).

В составе превертебральных симпатических нейронов, наряду с ферментом синтеза катехоламинов тирозингидроксилазой (ТН), определяются неuropeпиды: неuropeпид Y (NPY) и соматостатин (SOM). При этом в части нейронов экспрессируется и кальбиндин (СВ), относящийся к группе кальций-связывающих белков (Kaestner et al. 2019; Kumari et al. 2024; Maslyukov et al. 2010; Wang et al. 2025). У крыс и кошек в ходе возрастного развития процент СВ-содержащих симпатических нейронов увеличивается с момента рождения до 10 суток, затем снижается до конца первого месяца жизни (Masliukov et al. 2012).

В большинстве случаев нейроны ЧГ, иннервирующие желудок морских свинок, обладают иммунореактивностью (ИР) к тирозингидроксилазе

(ТН-ИР). Нейроны, содержащие нейропептид Y (NPY), составляют 35%, а нейроны, иммунореактивные к соматостатину (SOM-ИР), — 10% от общего числа нейронов ЧГ (Trudrung et al. 1994). У свиньи из нейронов, иннервирующих желудок, 77–94% были ТН-ИР, 40–47% — NPY-ИР, 12–14% — SOM-ИР и 8% — СВ-ИР (Palus, Całka 2016; Palus et al. 2017, 2018; Zalecki 2012). В желудке симпатические волокна, иммунореактивные к ТН и NPY, иннервируют кровеносные сосуды, интрамуральные ганглии межмышечного и подслизистого сплетений желудка, продольную и циркулярную мускулатуру, а также слизистую. SOM-ИР аксоны были распределены в пределах межмышечного сплетения (Nourinezhad et al. 2017; Zalecki 2012).

Принято считать, что симпатическая иннервация внутренних органов к моменту рождения, по крайней мере у грызунов, отсутствует, а у кошек является незрелой (Gainullina et al. 2024; Masliukov 2000). В онтогенезе при воздействии различных трофических факторов химический состав нейронов может претерпевать изменения (Ernsberger et al. 2020; Masliukov et al. 2005, 2006, 2022). В литературе имеются данные о возрастных особенностях иннервации желудка у мелких лабораторных животных, в частности у крыс (Emanuilov et al. 2018), однако отсутствуют данные о становлении симпатической иннервации у более крупных животных, в частности у кошек.

Целью работы послужило определение расположения и нейрохимического состава симпатических нейронов ЧГ и КБГ кошки, посылающих свои аксоны к желудку, в постнатальном онтогенезе.

Методы исследования

Животные и наркоз

Экспериментальные работы были выполнены на 30 кошках в возрасте 1, 10, 20, 30 суток, 6 месяцев после рождения, а также на старых 10-летних кошках, при этом каждая возрастная группа состояла из пяти животных. Котята содержались вместе со своими матерями до отъема от матери на 30-й день. Животным предоставляли неограниченный доступ к пище, их содержали в контролируемых условиях при температуре 20–22 °С и влажности 40–70% при 12-часовом световом и 12-часовом темном цикле. Все процедуры с животными проводили в соответствии с правилами местного этического комитета Ярославского государственного медицинского университета (№ 60 от 16 февраля 2023 г.).

В соответствии с ранее описанной нами методикой (Emanuilov et al. 2018) под уретановым наркозом (1 г/кг, внутривенно) 2% раствор прочного синего (Fast Blue (FB), «Polysciences», США) на фосфатно-солевом буфере (PBS, 0,01 М, pH 7,4) инъецировали в стенку пилорической области желудка с помощью микрошприца в дозе по 10 мкл в каждом уколе. У кошек в возрасте до 20 суток делали 2–3 инъекции, у одномесячных — 5–6, у двухмесячных — 6–8 и у более взрослых — 10–15 инъекций. Послеоперационный период составлял 24 ч для животных в возрасте 1–30 сут и 48 ч для более взрослых.

После окончания послеоперационного периода кошкам вводили летальную дозу уретана (3 г/кг, внутривенно), после чего животных перфузировали транскардиально PBS с гепарином, а затем фиксирующей смесью 4% параформальдегида на PBS. Извлекали ЧГ и КБГ и оставляли еще на два часа в фиксирующей смеси. После завершения фиксации ЧГ и КБГ трижды промывали в течение 30 минут в PBS, после чего проводили криопротекцию путем погружения на 12 ч в 20%-ном раствор сахарозы (pH 7,4) при 4 °С. Затем образцы помещали в среду Tissue-Tek® O.C.T. (Sakura Finetek Europe, Нидерланды) и замораживали в криотоме. После этого с помощью криотома (Shandon E, Thermo Fisher Scientific, Великобритания) изготавливали срезы толщиной 14 мкм и монтировали их на предметные стекла SuperFrost™ Plus (Thermo Fisher Scientific, Великобритания).

Нейроны, ИР к ТГ, NPY, КБ и SOM выявляли при помощи иммуногистохимического метода по ранее описанной нами методике (Emanuilov et al. 2018). Предварительно срезы блокировали буфером, содержащим 5% ослиной сыворотки (Jackson ImmunoResearch Laboratories, США), 0,1% бычьего сывороточного альбумина и 0,3% Triton X-100 (Sigma, США) в PBS на протяжении ночи при комнатной температуре. Далее на стеклах проводили инкубацию с первичными антителами (табл. 1) в течение суток при комнатной температуре, после чего осуществляли инкубацию с вторичными антителами на протяжении двух часов. Использовали вторичные антитела против овцы, кролика и козы, конъюгированные с одним из флуорохромов: Cy3 (индокарбоцианин) с красным свечением и FITC (флуоресцеин-изотиоцианат) с зеленым свечением (разведение 1:150, «Jackson ImmunoResearch», США). После трех дополнительных промывок PBS срезы покрывали покровными стеклами с использованием среды для флуоресцентной микроскопии VectaShield® (Vector Bioproducts, США).

Табл. 1. Характеристика первичных антител

Тип антител	Животное-донор	Разведение	Источник
ТГ	Овца	1:1000	Abcam (Великобритания)
СОМ	Коза	1:200	Santa-Cruz (США)
НРУ	Кролик	1:500	Abcam (Великобритания)
СВ	Кролик	1:500	Abcam (Великобритания)

Table 1. Characteristics of primary antibodies

Antibody type	Donor species	Dilution	Source
TH	Sheep	1:1000	Abcam (UK)
SOM	Goat	1:200	Santa-Cruz (USA)
NPY	Rabbit	1:500	Abcam (UK)
CB	Rabbit	1:500	Abcam (UK)

Обработка изображений

Препараты исследовали с помощью флуоресцентного микроскопа Olympus BX43 (Токио, Япония), оснащенного наборами фильтров, позволяющими отдельно визуализировать FITC, CY3 или FB. Флуоресцентные микроскопические изображения получали с помощью охлаждаемой цифровой CCD камеры FL 20 и программного обеспечения для обработки изображений Mosaic V2.1 для Windows (Tucsen, Китай). Нейроны, меченые FB, флуоресценцировали синим, а иммунореактивные к исследуемым маркерам — зеленым или красным в зависимости от используемого флуорохрома. Каждое изображение обрабатывали только с помощью фильтра резкости, а также регулировки контраста и яркости. Все изображения были обработаны с помощью свободно распространяемого растрового графического редактора GIMP (версия 3.0).

Количество ИР-нейронов подсчитывали в случайно выбранных полях зрения. Чтобы избежать дублирования подсчета нейронов, в каждом срезе подсчитывали только те тела нервных клеток, которые содержали четко идентифицированное ядро. Для определения процента ИР-нейронов, содержащих FB, подсчитывали общее количество ИР-нейронов в измеренной области и принимали их за 100%. Подсчет ИР-нейронных профилей осуществляли в случайно выбранных областях (площадь поля зрения микроскопа равнялась 0,12 мм²) при 200-кратном увеличении. В анализ были включены данные из 10 измеренных областей в каждом ганглии на каждую возрастную группу на каждое животное. Среднюю долю определяли путем усреднения долей, полученных

от пяти животных. Площади поперечного сечения сомы определяли с помощью свободного программного обеспечения ImageJ.

Статистический анализ

Статистические методы включали расчет среднего значения и стандартной ошибки среднего. Данные представлены как средние значения $\pm$ стандартная ошибка. Различия средних значений подвергали двухфакторному дисперсионному анализу (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Тьюки для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех кошек в ЧГ определялось достоверно большее число меченых FB нейронов, иннервирующих желудок, по сравнению с КБГ ($p < 0,05$). Процент нейронов, иннервирующих желудок, достоверно увеличивался в первые 10 суток жизни в ЧГ и в 20 суток — в КБГ ($p < 0,001$ по сравнению с новорожденными и 10-суточными в ЧГ, а также новорожденными и 20-суточными в КБГ) (рис. 1). При этом в ЧГ число меченых FB-нейронов увеличивалось в 2,3 раза, в КБГ — в 2,5 раз относительно новорожденных. Далее в онтогенезе число меченых нейронов достоверно не изменялось ($p > 0,05$).

Все меченые FB-нейроны, расположенные в ЧГ и КБГ, колокализовали ТН во всех исследованных возрастных группах от новорожденных котят до старых кошек (рис. 2). От 30 до 40% нейронов исследованных превертебральных ганглиев меченых FB демонстрировали ИР к SOM у кошек всех возрастов (рис. 2, 3). Достоверных

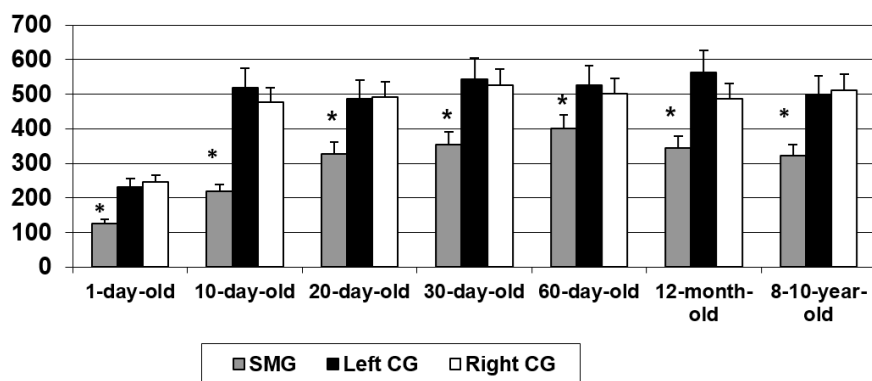


Рис. 1. Количество превертебральных симпатических нейронов, иннервирующих желудок, у кошек разного возраста (* — $p < 0,05$, различия достоверны по сравнению с левым и правым ЧГ)

Fig. 1. Number of prevertebral sympathetic neurons innervating the stomach in cats of different ages (* — $p < 0.05$, differences are significant compared to the left and right CG)

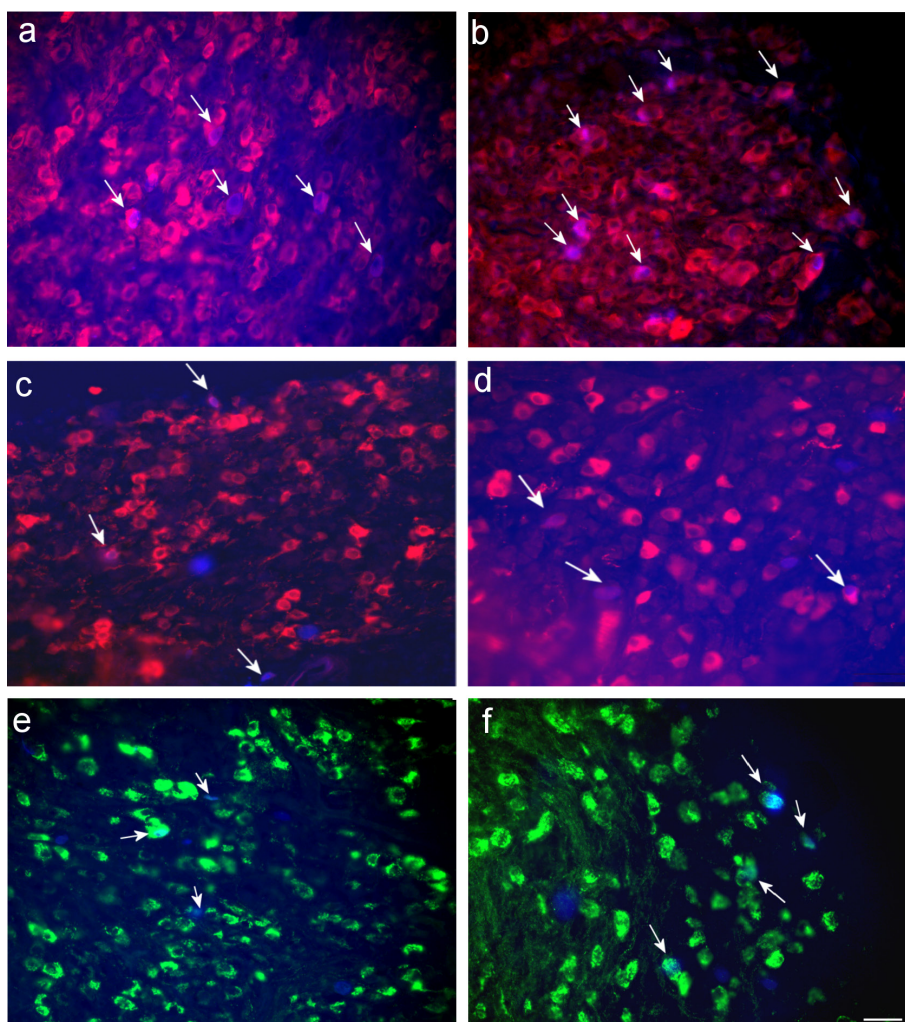


Рис. 2. Нейроны ЧГ 10- (a, b, d) и 30-суточных (c, e, f) кошек. Двойное мечение. ТГ-ИР (a, b, красные) СОМ-ИР (c, d, красные) и НPY-ИР- (e, f, зеленые) нейроны, содержащие метку FB (синие), иннервирующие желудок. Флюоресценция FITC (зеленый цвет), CY3 (красный), FB (синий). ИР-нейроны, содержащие FB, указаны стрелкой. Масштаб: 40 мкм.

Fig. 2. Neurons in the CG of 10- (a, b, d) and 30-day-old (c, e, f) cats. Double labeling. TH-IR (a, b, red), SOM-IR (c, d, red), and NPY-IR (e, f, green) neurons containing the FB label (blue) innervating the stomach. FITC fluorescence (green), CY3 (red), and FB (blue). IR neurons containing FB are indicated by an arrow. Scale bar: 40 μ m.

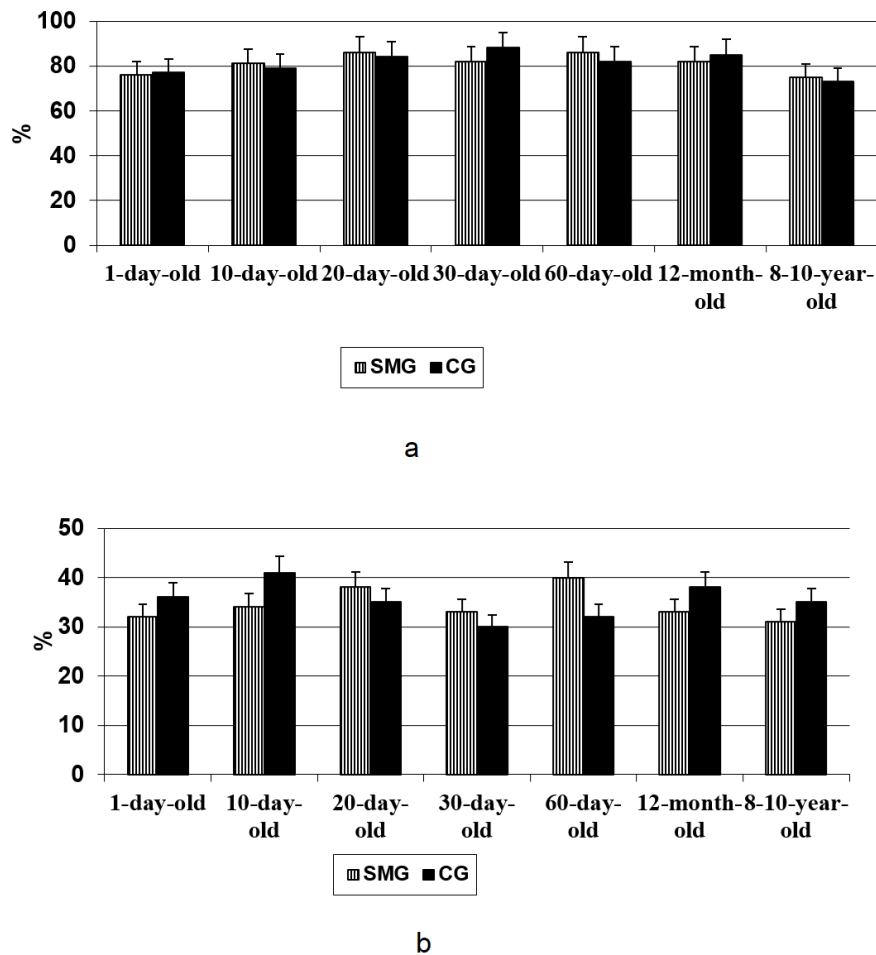


Рис. 3. Процент NPY-ИР (а) и SOM-ИР (б) нейронов, иннервирующих желудок, у кошек в симпатических ганглиях в постнатальном онтогенезе (%)

Fig. 3. Percentage of NPY-IR (a) and SOM-IR (b) neurons innervating the stomach in cats in sympathetic ganglia during postnatal ontogenesis (%)

различий по проценту данных нейронов в различных возрастных группах не имелось ($p > 0,05$). Большая часть (74–86%) меченых FB-нейронов в ЧГ, а также КБГ у всех кошек колокализовала NPY (рис. 2, 3). В каждой возрастной группе доля NPY-ИР нейронов превосходила аналогичный показатель для SOM-ИР-нейронов ($p < 0,001$). Тем не менее процент NPY-ИР меченых FB-нейронов в онтогенезе достоверно не изменялся ($p > 0,05$). КБ-ИР меченые нейроны в ЧГ и КБГ не обнаруживались на протяжении всего постнатального онтогенеза.

Обсуждение результатов

Данные настоящего исследования убедительно демонстрируют, что аксоны симпатических нейронов ганглиев солнечного сплетения формируют контакты с желудком уже к моменту рождения, что соответствует ранее полученным

сведениям о возрастной динамике симпатической иннервации сердца (Masliukov 2000). У кошек процент нейронов, иннервирующих желудок, увеличивается в первые 10 суток жизни в ЧГ и в 20 суток — в КБГ. Наибольшее количество меченых нейронов у крыс и кошек локализовано в ЧГ по сравнению с КБГ. Согласно данным наших предыдущих исследований, у крыс в первые 10 суток жизни процент нейронов, иннервирующих желудок, увеличивается (Emanuilov et al. 2018).

Все меченые FB-нейроны ЧГ и КБГ экспрессировали TH у всех исследованных кошек. При этом часть из них колокализовала NPY. Доля NPY-ИР и SOM-ИР меченых FB-нейронов остается постоянной в онтогенезе, а СВ-ИР меченые нейроны не выявлялись. Данные о нейрохимических характеристиках TH-ИР-нейронов, иннервирующих желудок у взрослых крыс и кошек, частично соответствуют данным, полученным

при исследовании иннервации свиней и морских свинок, однако у этих видов был ниже процент NPY-ИР- и SOM-ИР-клеток (Palus et al. 2016, 2017, 2018; Szurszewski, Linden 2012).

У крыс же процент меченых NPY-ИР также в онтогенезе оставался постоянным. Однако процент SOM-ИР-нейронов значительно возрастал на протяжении первых 30 суток жизни кошек. У новорожденных и 10-суточных крыс — существенная доля нейронов ЧГ и КБГ, иннервирующих желудок, обнаруживала иммунореактивность к СВ. При этом процент СВ-ИР меченых нейронов достоверно уменьшался с 10-х по 30-е сутки жизни (Emanuilov et al. 2018).

Таким образом, несмотря на имеющиеся литературные данные о том, что симпатическая иннервация, по меньшей мере у грызунов, к моменту рождения не функционирует (Gainullina et al. 2024; Puzdrova et al. 2014), наши данные свидетельствуют, что анатомические связи превертебральных узлов с органами-мишенями брюшной полости у новорожденных кошек являются сформированными. При этом постоянство нейрохимического состава превертебральных нейронов, иннервирующих желудок, у кошек в отличие от крыс на протяжении постнатального онтогенеза свидетельствует о более зрелой симпатической иннервации данного органа после рождения у данного вида животных в отличие от крыс.

Заключение

По данным настоящего исследования, у кошек связи нейронов превертебральных узлов с желудком имеются уже у новорожденных. В иннервации желудка ЧГ играет большую роль по сравнению с КБГ во всех возрастных группах. Нейроны превертебральных узлов, иннервирующие желудок, являются катехоламинергическими и экспрессируют ТГ. Также часть их колокализует NPY и СОМ. Процент меченых FB NPY- и СОМ-ИР-нейронов в онтогенезе остается постоянным.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

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

Ethics Approval

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

Вклад авторов

- а. Маслюков Петр Михайлович — идея работы и планирование эксперимента, обработка данных, написание и редактирование статьи;
- б. Емануйлов Андрей Игоревич — сбор данных, обработка данных;
- в. Березников Роман Васильевич — сбор данных;
- г. Порсева Валентина Вячеславовна — обработка данных.

Author Contributions

- a. Petr M. Masliukov — conceptualization and experimental design, data processing, writing and editing the manuscript;
- b. Andrey I. Emanuilov — data collection, data processing;
- c. Roman V. Bereznikov — data collection;
- d. Valentina V. Porseva — data processing.

References

- Emanuilov, A. I., Konovalov, V. V., Maslyukov, P. M. et al. (2018) Age-related changes in sympathetic innervation of the stomach in rats. *Advances in Gerontology*, vol. 31, no. 6, pp. 937–942. (In Russian)
- Ernsberger, U., Deller, T., Rohrer, H. (2020) The diversity of neuronal phenotypes in rodent and human autonomic ganglia. *Cell and tissue research*, vol. 382, no. 2, pp. 201–231. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03279-6> (In English)
- Furness, J. B., Di Natale, M., Hunne, B. et al. (2020) The identification of neuronal control pathways supplying effector tissues in the stomach. *Cell and Tissue Research*, vol. 382, no. 3, pp. 433–445. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03294-7> (In English)

- Gainullina, D. K., Tarasova, O. S., Shvetsova, A. A. (2024) Regulation of vascular smooth muscle cell contraction during early postnatal ontogenesis. *Bulletin of Moscow University. Series 16: Biology*, vol. 79, (Suppl. 1), pp. S49–S58. <https://doi.org/10.3103/S0096392524600777> (In English)
- Kaestner, C. L., Smith, E. H., Peirce, S. G., Hoover, D. B. (2019) Immunohistochemical analysis of the mouse celiac ganglion: An integrative relay station of the peripheral nervous system. *The Journal of comparative neurology*, vol. 527, no. 16, pp. 2742–2760. <https://doi.org/10.1002/cne.24705> (In English)
- Kumari, R., Pascual, R., Wang, H. et al. (2024) Sympathetic NPY controls glucose homeostasis, cold tolerance, and cardiovascular functions in mice. *Cell reports*, vol. 43, no. 2, article 113674. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113674> (In English)
- Masliukov, P. M. (2000) Connections of the cat stellate ganglion with target organs during postnatal ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 86, no. 6, pp. 703–710. (In Russian)
- Masliukov, P. M., Emanuilov, A. I., Budnik, A. F. (2022) Sympathetic innervation of the development, maturity, and aging of the gastrointestinal tract. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, vol. 306, no. 9, pp. 2249–2263. <https://doi.org/10.1002/ar.25015> (In English)
- Masliukov, P. M., Korobkin, A. A., Nozdrachev, A. D., Timmermans, J. P. (2012) Calbindin-D28k immunoreactivity in sympathetic ganglionic neurons during development. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 167, no. 1–2, pp. 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2011.11.005> (In English)
- Maslyukov, P. M., Korzina, M. B., Emanuilov, A. I., Shilkin, V. V. (2010) Neurotransmitter composition of neurons in the cranial cervical and celiac sympathetic ganglia in postnatal ontogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 40, no. 2, pp. 143–147. (In English)
- Masliukov, P. M., Nozdrachev, A. D., Timmermans, J. P. (2006) The age-bound specifics of the stellate ganglion neurons' transmitter composition. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 92, no. 2, pp. 214–220. (In Russian)
- Masliukov, P. M., Shilkin, V. V., Timmermans, J. P. (2005) Immunocytochemical characteristic of neurons of mouse truncus sympathicus stellate ganglion in postnatal ontogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 128, no. 5, pp. 41–44. (In Russian)
- Nourinezhad, J., Podlasz, P., Wasowicz, K. (2017) Immunohistochemical characteristics of neurons in the ganglia of the greater splanchnic nerve of the pig. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 55, no. 4, pp. 221–229. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2017.0021> (In English)
- Palus, K., Bulc, M., Całka, J. (2017) Changes in somatostatin-like immunoreactivity in the sympathetic neurons projecting to the prepyloric area of the porcine stomach induced by selected pathological conditions. *BioMed research International*, vol. 2017, article 9037476. <https://doi.org/10.1155/2017/9037476> (In English)
- Palus, K., Bulc, M., Czajkowska, M. et al. (2018) Neurochemical characteristics of calbindin-like immunoreactive coeliac-cranial mesenteric ganglion complex (CCMG) neurons supplying the pre-pyloric region of the porcine stomach. *Tissue and Cell*, vol. 50, pp. 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.12.002> (In English)
- Palus, K., Całka, J. (2016) Alterations of neurochemical expression of the coeliac-superior mesenteric ganglion complex (CSMG) neurons supplying the prepyloric region of the porcine stomach following partial stomach resection. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 72, pp. 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2015.12.011> (In English)
- Puzdrova, V. A., Kudryashova, T. V., Gaynullina, D. K. et al. (2014) Trophic action of sympathetic nerves reduces arterial smooth muscle Ca²⁺ sensitivity during early post-natal development in rats. *Acta physiologica (Oxford, England)*, vol. 212, no. 2, pp. 128–141. <https://doi.org/10.1111/apha.12331> (In English)
- Quinson, N., Robbins, H. L., Clark, M. J., Furness, J. B. (2001) Locations and innervation of cell bodies of sympathetic neurons projecting to the gastrointestinal tract in the rat. *Archives of Histology and Cytology*, vol. 64, no. 3, pp. 281–294. <https://doi.org/10.1679/aohc.64.281> (In English)
- Szurszewski, J. H., Linden, D. R. (2012) Physiology of prevertebral sympathetic ganglia. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract. Vol. 1*. Amsterdam: Elsevier Publ., pp. 583–627. (In English)
- Trudrung, P., Furness, J. B., Pompolo, S., Messenger, J. P. (1994) Locations and chemistries of sympathetic nerve cells that project to the gastrointestinal tract and spleen. *Archives of Histology and Cytology*, vol. 57, no. 2, pp. 139–150. <https://doi.org/10.1679/aohc.57.139> (In English)
- Walter, G. C., Phillips, R. J., McAdams, J. L., Powley, T. L. (2016) Individual sympathetic postganglionic neurons coinnervate myenteric ganglia and smooth muscle layers in the gastrointestinal tract of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 524, no. 13, pp. 2577–2603. <https://doi.org/10.1002/cne.23978> (In English)
- Wan, Y., Cao, C., Zeng, W. (2025) The sympathetic neurons in the gut: Perspectives on metabolic and immune health and diseases. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 93, article 103051. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103051> (In English)
- Wang, T., Tufenkjian, A., Ajjola, O. A., Oka, Y. (2025) Molecular and functional diversity of the autonomic nervous system. *Nature reviews Neuroscience*, vol. 26, no. 10, pp. 607–622. <https://doi.org/10.1038/s41583-025-00941-2> (In English)
- Zalecki, M. (2012) Localization and neurochemical characteristics of the extrinsic sympathetic neurons projecting to the pylorus in the domestic pig. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 43, no. 1, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2011.08.004> (In English)



УДК 612.821:[159.95+331.44]

EDN IDYAOR

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-228-240>

Влияние персональной результативности партнеров на интегральные результаты когнитивной деятельности пар с разными стратегиями сотрудничества

Е. П. Муртазина ¹

¹ Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Сведения об авторах

Елена Павловна Муртазина, SPIN-код: 4445-4178, Scopus AuthorID: 6602551798, ResearcherID: R-7893-2016, ORCID: 0000-0002-4243-8727, e-mail: murtazina_ep@academpharm.ru

Для цитирования: Муртазина, Е. П. (2026) Влияние персональной результативности партнеров на интегральные результаты когнитивной деятельности пар с разными стратегиями сотрудничества. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 228–240. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-228-240> EDN IDYAOR

Получена 24 апреля 2026; прошла рецензирование 1 июня 2026; принята 2 июня 2026.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках Государственного задания FGFW-2022-0001, №122040500027-7.

Права: © Е. П. Муртазина (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Выявление прогностических факторов эффективности командной интеллектуальной деятельности является актуальной проблемой социальной психофизиологии. Цель исследования — проанализировать закономерности влияния персональной успешности участников на интегральные результаты совместной когнитивной деятельности в диадах с разными стратегиями кооперации. Обследованы 52 пары мужчин и 50 пар женщин (средний возраст 19 лет 7 мес ± 3 мес). В качестве модели когнитивной деятельности испытуемым предъявляли задание «Установление закономерностей», в котором нужно выявить соответствие местоположения цифр в числах сочетанию букв в эталонных словах, представленных в строках. Тест выполнялся в трех социальных условиях: индивидуальных, соревновательных и кооперативных с возможностью вербального общения. Анализировали показатели результативности участников в индивидуальном и соревновательном контекстах деятельности и интегрального результата пар в условиях сотрудничества, который рассматривали в качестве зависимой переменной линейной регрессии. Были определены независимые факторы из числа показателей индивидуальной и соревновательной результативности участников, квалифицированных как лучшие и худшие в диадах, а также их внутридиадические разницы. Корреляционно-регрессионный анализ проводили отдельно по парам с разными стратегиями кооперации: совместной (партнеры вместе решали все строки задания) и раздельной (самостоятельное решение участниками части строк). Обнаружено, что интегральные результаты пар при кооперации были выше персональной результативности участников и положительно коррелировали с ними, но отрицательно — с внутридиадическими разностями ошибочности на индивидуальном и соревновательном этапах деятельности. Регрессионный анализ показал, что интегральные результаты пар с совместной стратегией кооперации детерминированы результативностью лучших участников диад, а у пар с раздельной стратегией кооперации — результативностью худших участников и разницей ошибочности испытуемых в парах при соревновании. Выявленные закономерности свидетельствуют о ведущей роли в достижении командных результатов когнитивной деятельности факторов индивидуальной компетентности и соотношений ошибочности участников пар в зависимости от выбранной стратегии кооперации.

Ключевые слова: интегральный результат кооперации, совместная когнитивная деятельность, стратегия, персональная результативность, внутридиадическая разница ошибочности

The influence of personal performance of partners on the integrated results of cognitive activity in dyads with different cooperation strategies

E. P. Murtazina ¹

¹ Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies,
8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia

Authors

Elena P. Murtazina, SPIN: 4445-4178, Scopus AuthorID: 6602551798, ResearcherID: R-7893-2016, ORCID: 0000-0002-4243-8727, murtazina_ep@academpharm.ru

For citation: Murtazina, E. P. (2026) The influence of personal performance of partners on the integrated results of cognitive activity in dyads with different cooperation strategies. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 228–240. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-228-240> EDN IDYAOR

Received 24 April 2026; reviewed 1 June 2026; accepted 2 June 2026.

Funding: The study is part of the state-commissioned assignment FGFW-2022-0001, No. 122040500027-7.

Copyright: © E. P. Murtazina (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Identifying predictive factors for the effectiveness of team intellectual activity is a key issue in social psychophysiology. The study aims to analyze how the personal success of participants affects the integrated results of joint cognitive activity in dyads with different cooperation strategies. Fifty-two male pairs and fifty female pairs (age 19 years, 7 ± 3 months) were examined. Participants completed the 'Pattern Identification' task: they had to match the positions of digits in numbers with letter combinations in reference words across 12 matrix rows. The test was performed in three settings: individually, competitively, and cooperatively. The analysis focused on participants' performance in individual and competitive contexts of activity and the integrated result of collaboration (as a dependent variable of linear regression). Independent factors were identified from among the indicators of individual and competitive performance of the best and worst participants in each dyad, and their intradyadic differences. Correlation-regression analysis was carried out separately in pairs with different cooperation strategies: joint (partners solved all rows of the task together) and separate (participants independently solved part of the rows). It was found that the integrated results of cooperation exceeded the personal performance of the participants and correlated positively with it, but negatively with intradyadic differences in their errors. For pairs with a joint cooperation strategy, the integrated results were determined by the performance of the best participants. For pairs with a separate strategy, the results depended on the performance of the worst participants and the difference in error rates during competition. Thus, individual competence factors and relationship between participants' error rates play a leading role in team cognitive performance, depending on the cooperation strategy.

Keywords: integrated result of cooperation, joint cognitive activity, strategy, personal performance, intradyadic error difference

Введение

Актуальной областью социальных и психофизиологических исследований является изучение механизмов межличностных отношений, самореализация и развитие человека в организациях, разработка методов повышения эффективности совместной трудовой деятельности с сохранением психосоматического здоровья (Костригин, Журавлев 2025; Dreyer et al. 2025; Kozlowski 2024; Wheatley et al. 2024). Исследования производительности командной деятельности в малых группах показывают прогностическую значимость факторов индивидуальной компетентности участников и их ролевых функций для достижения интегральных результатов

(Воронин 2017; Xiang et al. 2023). На успешность командных взаимодействий также влияют степень близости партнеров (Brennan, Enns 2015a), сходство личностных и нейрофизиологических характеристик (Matz et al. 2022; Schilbach, Redcay 2025; Varfolomeeva et al. 2024). Уровень командной результативности зависит от коммуникативных возможностей (вербальных и невербальных) в процессе групповых взаимодействий (Brennan, Enns 2015b), а также от наличия разных видов обратной связи (процессуальной или результирующей) (Bahrami et al. 2012; Hagemann et al. 2024).

Сотрудничество требует от партнеров реорганизации своего поведения для координации действий с другими членами коллектива,

группового планирования и выбора стратегий совместной деятельности. Выявляют две основные стратегии кооперации: интеграция усилий субъектов с совместным выполнением общей задачи или разделение ее на подзадачи с параллельным их решением (Gordon et al. 2023; Gulati et al. 2012). В результате проведенного нами ранее исследования (Муртазина и др. 2025a) выявлены совместная и раздельная стратегии кооперативной когнитивной деятельности испытуемых в диадах. Показано, что распределения числа пар по группам с разными стратегиям кооперации были сопоставимы и достоверно не различались между выборками диад мужчин и женщин. Не обнаружено отличий значений коэффициента интегральной успешности пар при кооперации между группами с разными стратегиями и полом испытуемых. Однако пары с раздельной стратегией кооперации быстрее выполняли когнитивное задание, но с большей ошибочностью по сравнению с диадами с совместной стратегией.

Также нами выявлены персональные прогностические факторы выбора испытуемыми разных стратегий кооперации. Партнеры с совместной и раздельной стратегиями отличались по исходным показателям индивидуальной результативности, внутридиадическим различиям ошибочности и временных параметров когнитивной деятельности и по личностным характеристикам, таким как понимание других, ослабленность и активность. Вместе с тем ранее нами были выявлены закономерности, свидетельствующие о ведущей роли факторов индивидуальной компетентности и соотношения производительности лучших и худших участников пар в достижении командных результатов сенсомоторной деятельности в диадах (Муртазина 2026).

Основываясь на вышеизложенных данных, была поставлена цель настоящей работы — проанализировать закономерности влияния исходной персональной успешности участников на интегральные результаты последующей совместной когнитивной деятельности в диадах с разными стратегиями кооперации.

Методы исследования

Проведены обследования 52 пар мужчин и 50 пар женщин (средний возраст 17 лет 9 ± 3 мес) — 204 студента ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники диад были знакомы друг с другом. Критерии исключения: нескорректированные

нарушения зрения, неврологические и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

В качестве модели когнитивной деятельности использовали компьютерный тест, разработанный в лаборатории на основе методики «Установление закономерностей» Б. А. Покровского (Логутова 2021). Более подробно протокол обследования описан нами ранее (Муртазина и др. 2025a, 2025b). Испытуемым предъявляется матрица строк, в левой колонке которых находятся «слова» из шести букв латинского алфавита, без смысловой нагрузки. Далее в каждой строке показаны пять разных групп цифр. Задача испытуемых — выявить закономерность расположения разных букв в эталонном слове, обнаружить ее присутствие (или отсутствие) в цифровых группах и обозначить наличие закономерности нажатием на левую клавишу мыши (число окрашивается зеленым цветом) или нажатием на правую клавишу при отсутствии выявляемого паттерна (число окрашивается серым). По каждому отдельному тестированию фиксировали всю последовательность действий испытуемых, вычисляли общее количество отмеченных чисел (N), число верно (Nверно) или неверно (Nош) выявленных закономерностей и пропущенных (Nпроп) цифровых групп. По этим показателям для каждого отдельного испытания вычисляли значение коэффициента успешности (КУ) по следующей формуле, предложенной Б. А. Покровским (Логутова 2021):

$$КУ = N \times [(N_{\text{верно}} - N_{\text{проп}}) / (N_{\text{верно}} + N_{\text{ош}})].$$

Протокол обследований включал индивидуальный, соревновательный и кооперативный этапы выполнения задания. Разные социальные контексты деятельности задавались с помощью инструктирования испытуемых и внесения соответствующих изменений в условия выполнения заданий. При индивидуальной деятельности участники были разделены перегородками и одновременно выполняли тест по одинаковым матрицам на отдельных компьютерах. При тренировочной сессии предъявлялась матрица из шести строк без ограничения по времени, контрольное тестирование испытуемые выполняли по матрице из 12 строк, предъявляемой на три минуты. Затем перегородки убирали, испытуемых информировали о соревновательном характере задания и необходимости выполнить его быстрее и точнее, чем соперник. Новые матрицы также состояли из 12 строк и предъявлялись на отдельных экранах с ограничением по времени в три мин.

На следующем этапе испытуемых инструктировали действовать кооперативно — выявлять закономерности вместе в строках новой матрицы, демонстрируемой на одном мониторе компьютера с двумя активными компьютерными мышками. Участники диад сначала обсуждали программу кооперативных действий, затем проходили сеанс тренировки без временного ограничения по матрице из шести строк. Затем пары участников кооперативно выполняли контрольное задание по новой матрице из 12 строк, предъявляемой на три мин. Вербальное общение партнеров не ограничивалось.

Для каждого испытуемого определяли показатели персональной результативности в индивидуальном и соревновательном контекстах когнитивной деятельности, включая коэффициенты успешности на основании числа верно выявленных закономерностей и ошибок. В каждой паре на основании КУ испытуемых выявлялись лучший (R1) и худший (R2) участники на индивидуальном и соревновательном этапах деятельности. Кроме этого рассчитывали их внутридиадические разницы результативности (ΔR) и ошибочности ($dErr$) при индивидуальной деятельности и соревновании. Интегральную результативность пар (RI) при сотрудничестве оценивали аналогичным образом по показателю успешности кооперативного решения задачи (количества суммарно выявленных закономерностей и совершенных ошибок).

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism v.8.0.1 и STATISTICA v.12. Проверка распределений методами Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова выявила несоответствие некоторых данных критериям нормальности. Вследствие этого корреляционные связи выявляли по методу Спирмена (r_s). Сравнительный парный анализ показателей результативности испытуемых между независимыми группами с двумя разными стратегиями кооперации, а также между выборками мужчин и женщин проводили по методу Манна — Уитни (MU). Между индивидуальным и соревновательным этапами выполнения теста в отдельных группах испытуемых проводили сравнительный анализ по методу Вилкоксона (Wil). Многофакторный линейный регрессионный анализ осуществляли методами включения и исключения переменных по всей выборке пар и по диадам с разными стратегиями кооперации (совместной и раздельной).

В качестве зависимой переменной уравнений линейной регрессии рассматривали интегральный результат пар при кооперации (RI), а в качестве независимых факторов — показатели

персональной результативности лучших (R1) и худших (R2) участников диад, а также их внутридиадические разницы показателей отдельно в индивидуальном и соревновательном условиях деятельности. В уравнениях линейной регрессии определяли свободный член (параметр сдвига — β_0), исходные (β_i) и стандартизованные (β_i^*) бета-коэффициенты для независимых факторов. Значимость регрессионных моделей оценивали по показателю детерминации (R^2) и результатам дисперсионного анализа ANOVA (F, p), проведенного методом наименьших квадратов на основе нормированного по степеням свободы критерия Фишера [$F(i, n-i)$, (i — число факторов, n — размер выборки)], рассчитываемого по соотношению дисперсии, объясненной моделью, к остаточной дисперсии. Также для каждого из независимых факторов вычисляли коэффициенты раздельной детерминации (KD), отражающие их ценность для прогноза интегральных результатов пар при кооперации.

Результаты исследования

Показатели персональной результативности лучших и худших участников диад в условиях индивидуальной и соревновательной когнитивной деятельности и интегральных результатов кооперации не различались между парами, выбравшими совместную и раздельную стратегии сотрудничества (рис. 1). Выявлен рост результативности участников при соревновании относительно индивидуальной деятельности. Обнаружено, что внутридиадические разницы ошибочности участников на индивидуальном и соревновательном этапах деятельности были значимо ниже в парах с раздельной стратегией кооперации по сравнению с диадами с совместной.

Корреляционный анализ продемонстрировал (табл. 1), что интегральные результаты кооперации по всей выборке пар положительно коррелируют с персональной результативностью лучших и худших участников при индивидуальной и соревновательной деятельности и отрицательно — с внутридиадическими разницами ошибочности при соревновании. В парах с совместной стратегией кооперации значения коэффициентов корреляции RI с результативностью участников R1 и R2 были выше, а отрицательные корреляции RI с внутридиадическими разницами ошибочности $dErr$ — ниже, чем в диадах с раздельной стратегией. В последних были выше значения коэффициента корреляции RI с результативностью худших R2,

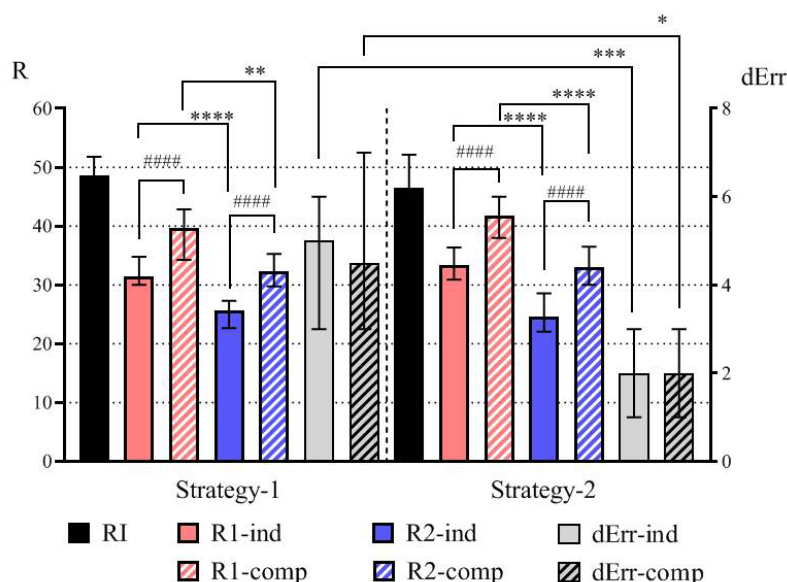


Рис. 1. Показатели интегральных результатов пар при кооперации (RI), персональной результативности лучших (R1) и худших (R2) партнеров, а также их внутридиадических разниц ошибочности (dErr) при индивидуальной (-ind) и соревновательной (-comp) деятельности в парах с разными стратегиями сотрудничества: совместной (Strategy-1) и раздельной (Strategy-2). * — значимые межгрупповые различия (Mu), # — значимый рост показателей (Wil). Количество знаков соответствует уровням достоверности: 1 — $p < 0,05$, 2 — $p < 0,01$, 3 — $p < 0,001$, 4 — $p < 0,0001$

Fig. 1. Integrated results of pairs in cooperation (RI), personal performance of the best (R1) and worst (R2) partners, as well as their intradyadic differences in individual (dErr-ind) and competitive (dErr-comp) activities in pairs with different cooperation strategies: joint (Strategy-1) and separate (Strategy-2). * — significant intergroup differences (MU), # — significant increase in indicators (Wil). The number of symbols corresponds to the levels of significance: 1 — $p < 0.05$, 2 — $p < 0.01$, 3 — $p < 0.001$, 4 — $p < 0.0001$

Табл. 1. Коэффициенты корреляции (по Спирмену) интегральных результатов всех диад, пар с совместной и раздельной стратегиями кооперации с показателями персональной результативности лучших (R1), худших (R2) участников и их внутридиадических разниц (dErr) в индивидуальном (-ind) и соревновательном (-comp) контекстах выполнения задания

Показатель	Все пары (N = 98)	Стратегии кооперации	
		Совместная (N1 = 52)	Раздельная (N2 = 46)
R1-ind	0,432 $p < 0,0001$	0,554 $p < 0,0001$	0,270 $p = 0,08$
R2-ind	0,399 $p = 0,0001$	0,423 $p = 0,002$	0,367 $p = 0,013$
dErr-ind	—	—	-0,327 $p = 0,028$
R1-comp	0,554 $p < 0,0001$	0,653 $p < 0,00001$	0,409 $p = 0,005$
R2-comp	0,551 $p < 0,0001$	0,571 $p < 0,0001$	0,535 $p = 0,0001$
dErr-comp	-0,369 $p = 0,0002$	-0,289 $p = 0,038$	-0,470 $p = 0,001$

Table 1. Correlation coefficients (Spearman's) between the integrated results of all dyads, of pairs with joint and separate cooperation strategies and personal performance indicators of the best (R1) and worst (R2) participants and their intradyadic differences (dErr) in individual (-ind) and competitive (dErr-comp) contexts of activity

Indicators	All dyads (N = 98)	Cooperation strategies	
		Joint (N1 = 52)	Separate (N2 = 46)
R1-ind	0.432 $p < 0.0001$	0.554 $p < 0.0001$	0.270 $p = 0.08$
R2-ind	0.399 $p = 0.0001$	0.423 $p = 0.002$	0.367 $p = 0.013$
dErr-ind	—	—	-0.327 $p = 0.028$
R1-comp	0.554 $p < 0.0001$	0.653 $p < 0.00001$	0.409 $p = 0.005$
R2-comp	0.551 $p < 0.0001$	0.571 $p < 0.0001$	0.535 $p = 0.0001$
dErr-comp	-0.369 $p = 0.0002$	-0.289 $p = 0.038$	-0.470 $p = 0.001$

по сравнению с результативностью лучших R1 в этих парах. Кроме того, корреляционные связи интегральных результатов кооперации с результативностью испытуемых при соревновании имели большую силу, чем аналогичные коэффициенты корреляции с показателями в индивидуальном контексте деятельности.

Дальнейший регрессионный анализ был проведен по всем парам испытуемых и отдельно по выборкам диад с разными стратегиями кооперации (табл. 2). Также отдельно проводили регрессионный анализ от независимых факторов в индивидуальном или соревновательном контекстах когнитивной деятельности в диадах, имевшие значимые корреляции с зависимой переменной R1: R1-ind/comp, R2-ind/comp и dErr-ind/comp.

По всей выборке пар вариативность интегральных результатов значимо определялась всеми тремя независимыми факторами, за-

регистрированными как при индивидуальной, так и при соревновательной деятельности участников. Однако прогностическая значимость и бета коэффициенты уравнения линейной регрессии были выше для независимых факторов R1, R2 и dErr при соревновании ($R^2 = 0,395$) по сравнению с аналогичными показателями при индивидуальной деятельности ($R^2 = 0,268$). Бета коэффициент фактора индивидуальной результативности лучших участников пар был ниже, чем этот же показатель для фактора персональной результативности худшего. Бета коэффициенты этих факторов R1 и R2 при соревновании были сопоставимы в прогностической модели линейной регрессии интегральных результатов по выборке всех пар. Высокой отрицательной предиктивной значимостью обладали показатели внутридиадических разниц ошибочности участников (dErr) всех пар, как при индивидуальной, так и при

Табл. 2. Показатели линейных регрессий, описывающих зависимости интегральных результатов всех пар и диад с совместной и раздельной стратегиями кооперации от факторов результативности участников в индивидуальном (ind) и соревновательном (comp) контекстах деятельности: лучших (R1), худших (R2) участников и внутридиадических разниц их ошибочности (dErr)

Контекст	Показатели * Факторы	Все пары (N = 98)	Стратегии	
			Совместная (N1 = 52)	Раздельная (N2 = 46)
Ind	β_0	34,82 $p < 0,0001$	34,89 $p < 0,00001$	39,08 $p < 0,00001$
	$\beta_1 * R1-ind$	0,20; 0,24* $p = 0,040$	0,42; 0,54* $p = 0,00006$	–
	$\beta_2 * R2-ind$	0,31; 0,29* $p = 0,013$	–	0,45; 0,45* $p = 0,0011$
	$\beta_3 * dErr-ind$	–0,45; –0,23* $p = 0,011$	–0,29; –0,21* $p = 0,09$	–0,87; –0,38* $p = 0,005$
	R^2	0,27	0,30	0,31
	ANOVA F, p	11,21 $p < 0,0001$	10,12 $p < 0,0002$	9,28 $p < 0,00046$
	SEE (std. error of estimate)	5,69	6,60	5,73
Comp	β_0	30,81 $p < 0,00001$	32,01 $p < 0,0001$	38,47 $p < 0,00001$
	$\beta_1 * R1-comp$	0,25; 0,31* $p = 0,004$	0,43; 0,53* $p = 0,0001$	–
	$\beta_2 * R2-comp$	0,27; 0,29* $p = 0,008$	–	0,37; 0,44* $p < 0,0005$
	$\beta_3 * dErr-comp$	–0,37; –0,21* $p = 0,016$	–0,33; –0,18* $p = 0,097$	–0,54; –0,29* $p = 0,016$
	R^2	0,40	0,39	0,38
	ANOVA F, p	20,49 $p < 0,0001$	15,37 $p < 0,0001$	13,02 $p < 0,00004$
	SEE (std. error of estimate)	5,79	6,13	5,42

Примечание: β_i^* — нормированные бета-коэффициенты линейной регрессии.

Table 2. Indicators of linear regressions describing the dependencies of the integrated results of all pairs and dyads with joint and separate cooperation strategies on the performance factors of participants in individual (Ind) and competitive (Comp) contexts of activity: the best (R1), the worst (R2), and intradyadic differences in their errors (dErr)

Context	Indicators * Factors	All dyads (N = 98)	Strategies	
			Joint (N1 = 52)	Separate (N2 = 46)
Ind	β_0	34.82 $p < 0.0001$	34.89 $p < 0.00001$	39.08 $p < 0.00001$
	β_1 * R1-ind	0.20; 0.24* $p = 0.040$	0.42; 0.54* $p = 0.00006$	–
	β_2 * R2-ind	0.31; 0.29* $p = 0.013$	–	0.45; 0.45* $p = 0.0011$
	β_3 * dErr-ind	–0.45; –0.23* $p = 0.011$	–0.29; –0.21* $p = 0.09$	–0.87; –0.38* $p = 0.005$
	R ²	0.27	0.30	0.31
	ANOVA F, p	11.21 $p < 0.0001$	10.12 $p < 0.0002$	9.28 $p < 0.00046$
	SEE (std. error of estimate)	5.69	6.60	5.73
Comp	β_0	30.81 $p < 0.00001$	32.01 $p < 0.0001$	38.47 $p < 0.00001$
	β_1 * R1-comp	0.25; 0.31* $p = 0.004$	0.43; 0.53* $p = 0.0001$	–
	β_2 * R2-comp	0.27; 0.29* $p = 0.008$	–	0.37; 0.44* $p < 0.0005$
	β_3 * dErr-comp	–0.37; –0.21* $p = 0.016$	–0.33; –0.18* $p = 0.097$	–0.54; –0.29* $p = 0.016$
	R ²	0.40	0.39	0.38
	ANOVA F, p	20.49 $p < 0.0001$	15.37 $p < 0.0001$	13.02 $p < 0.00004$
	SEE (std. error of estimate)	5.79	6.13	5.42

Note: β_i * — normalized beta coefficients of linear regression.

соревновательной деятельности. Об этом же свидетельствуют коэффициенты раздельной детерминации (KD), вычисленные для трех независимых факторов (рис. 2.). KD персональной соревновательной результативности лучших и худших участников также были сопоставимы по всей выборке диад.

Результаты регрессионного анализа отдельно по выборкам пар с разными стратегиями кооперации уточнили параметры этих закономерностей, и они тоже представлены в таблице 2. В парах с совместной стратегией кооперации влияние показателей худших участников (R2-ind, R2-comp) на интегральные результаты диад оказалось незначимым, а по диадам с раздельной стратегией кооперации таковыми оказались показатели лучших (R1-ind, R1-comp). Отрицательное влияние фактора внутридиадической разницы ошибочности (как индивидуальной

dErr-ind, так и соревновательной dErr-comp) значительно выше в парах с раздельной стратегией кооперации. Незначимые факторы были исключены из соответствующих моделей линейной регрессии для пар с разными стратегиями кооперации. Получены закономерности, свидетельствующие о том, что интегральные результаты диад, выбравших совместное решение когнитивной задачи, значимо определяются персональной результативностью лучших участников диад и в некоторой степени внутридиадической разницей их ошибочности (на уровне тенденции). Интегральные результаты пар испытуемых, выбравших раздельное выполнение частей общего задания, можно значимо прогнозировать по персональной результативности худших участников диад и внутридиадической разнице ошибочности при соревновании.

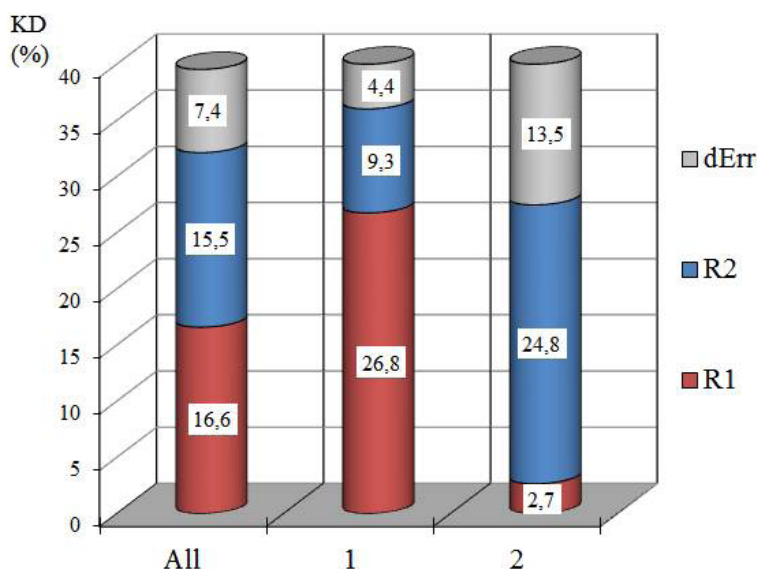


Рис. 2. Коэффициенты раздельной детерминации интегральных результатов по всем парам (All), диадам с совместной (1) и раздельной (2) стратегиями кооперации от персональной результативности лучших (R1) и худших (R2) участников диад, их внутридиадических разниц ошибочности (dErr) в соревновательном контексте деятельности

Fig. 2. Coefficients of separate determination of the integrated results of all pairs (All) and dyads with joint (1) and separate (2) cooperation strategies from the personal performance of the best (R1) and worst (R2) participants in the dyad, and their intradiadic differences in error rates (dErr) in competitive contexts of activity

Сравнительный анализ KD для независимых факторов в диадах с разными стратегиями кооперации показывает преобладающую прогностическую значимость персональной результативности лучших участников R1 в интегральные результаты пар с совместной стратегией кооперации и, наоборот, значимое влияние персональной результативности худших R2 на интегральные результаты пар с раздельной стратегией решения общей когнитивной задачи (рис. 2). По этой выборке пар дополнительной прогностической значимостью обладает показатель внутридиадической разницы ошибочности участников.

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют о том, что интегральные результаты пар с разными стратегиями кооперации при когнитивной деятельности выше персональной результативности отдельных участников диад, включая персональную результативность лучших. Эти результаты согласуются с результатами ряда исследований (Bahrami et al. 2010, 2012; Brennan, Enns 2015b; Wahn et al. 2018) и популярного изречения о том, что «две головы лучше, чем одна». Кроме того, согласно концепции Ларсона (Larson 2010), можно полагать, что при выполнении предложенного нами когнитивного задания возникает «сильная синергия», поскольку успешность пар

была выше персональной результативности лучших участников.

При совместной стратегии решения когнитивного задания партнеры имеют возможность вербальной коммуникации, взаимного контроля принимаемых решений и исправления ошибок (Муртазина 2025a). Это способствовало тому, что пары с совместным решением задания допускали меньше пропусков и неверно выявленных закономерностей. Также нами ранее было показано, что выбор раздельного решения общей задачи делали испытуемые с меньшим уровнем ошибочности и ее разниц в парах, больше отличающихся по темпам индивидуальной деятельности, и имеющие высокие показатели активности и доверия. При этой раздельной стратегии интервал времени, в течение которого партнер осуществлял инструментальный компонент своей деятельности, использовался вторым участником для анализа закономерностей в своей части задания. Тем самым эти партнеры также координировали часть своих действий и успевали просматривать большее количество цифровых групп за отведенное время, что способствовало росту показателя интегральной успешности таких пар.

В исследовании результативности испытуемых при другом типе совместной деятельности в диадах — сенсомоторной — нами были получены иные результаты и закономерности:

интегральная результативность была ниже персональных показателей результативности лучших и выше, чем у худших участников пар (Муртазина 2026). Также было показано, что интегральные результаты зависели от процессуальной результативности обоих партнеров и более значимо от предыдущей персональной результативности худших участников пар. Сенсомоторные взаимодействия требуют межличностной координации и приводят к усложнению механизмов моторного контроля за своими и чужими действиями, что, возможно, и приводило к снижению совместной результативности. Эти данные могут соответствовать определению «слабой синергии» (по Larson 2010) и согласуются с результатами исследований, в которых показано, что реальные командные результаты могут быть хуже ожидаемой номинальной результативности, вычисленной на основе индивидуальных оценок участников этих же групп (Mojtahedi et al. 2017; Strough et al. 2008). То, насколько может быть использован диадический потенциал, сравнение реальных результатов совместной деятельности с номинальными, уровни коллективной выгоды и положительного «профита» от сотрудничества для отдельных участников, особенно в разных типах задач, требуют дальнейшего изучения и анализа полученных данных.

Нами показаны противоположные закономерности зависимости интегральных результатов в парах с разными стратегиями кооперации от предыдущей персональной результативности лучших или худших участников. Они могут свидетельствовать о том, что при совместной стратегии лучший из партнеров занимает лидирующую позицию и в основном выполняет задание, тогда как второй участник берет на себя лишь вспомогательную функцию дополнительного контроля за недопущением возможных пропусков и ошибок. Это объясняет зависимость интегральных результатов преимущественно от показателей лучших в парах с совместной стратегией, а также то, что они были выше персональных значений участников.

Во многих работах показано, что лидеры с высоким уровнем эмоционального интеллекта оказывают более выраженное влияние как на групповое поведение, так и на производительность рабочих команд (Литвинов и др. 2023; Масленникова, Масленников 2018; Coronado-Maldonado, Benítez-Márquez 2023). Полученные нами результаты согласуются также с данными о том, что высокий интерактивный статус испытуемых, сопровождающийся доминирующим стилем межличностного взаимодействия, уве-

личивает степень своего влияния на результаты групповых решений, например, в деловой игре «Потерпевшие кораблекрушение» (Смирнов 2010). В ряде исследований также отмечается значимость характеристик «последователей» в достижении общих результатов деятельности, особенно тех, кто обладает «эффективным» стилем взаимодействий с лидером, в отличие от более пассивных и конформистских участников (Adams, Gibson 2024; Leung et al. 2018).

При раздельной стратегии выполнения общей задачи наиболее прогностически значимой для интегральных результатов оказалась результативность худших участников. Поскольку партнеры при такой стратегии не контролировали и не проверяли действия друг друга, большая ошибочность одного из них приводила к снижению их суммарного коэффициента успешности. Вследствие этого вторым значимым фактором линейной регрессии интегральных результатов в таких парах явилась внутридиадическая разница ошибочности партнеров. Такой результат исследования может соответствовать общепризнанному представлению о «слабом звене» командной деятельности, отраженном во фразе: «Сила команды определяется силой ее самого слабого игрока». Нами же показано, что это, скорее всего, справедливо для команд, в которых организационная структура строится на разделении функций участников при выполнении общего задания.

Согласно литературным данным, выявленное нами влияние стратегий кооперации на закономерности достижения интегральных результатов когнитивной деятельности может отражать процессы интеграции организационного уровня обеспечения командной устойчивости «сверху вниз» с индивидуальными ресурсами партнеров «снизу вверх» (Лепехин 2024; Kozłowski 2024). Известно, что эффективность командной работы зависит от мотиваций партнеров, на которые могут оказывать влияние такие факторы, как социальная конкуренция с другими членами группы, социальная значимость достижений общих результатов, ожидаемые вклады партнеров, а также «социальная лень» некоторых участников (Baumeister et al. 2016; Hertel et al. 2018; Karau 2020; Mantilla, Murad 2022). Эти факторы необходимо учитывать в последующих исследованиях.

Заключение

В процессе исследования выявлены закономерности прогностической зависимости интегральных результатов совместной когнитивной

деятельности испытуемых от факторов персональной результативности лучшего и худшего участников диад, продемонстрированных ими в индивидуальных и соревновательных условиях. Значимость вклада этих факторов успешности партнеров, предшествующих сотрудничеству, зависит от выбранной стратегии кооперации. При раздельном решении когнитивного задания решающую роль в достижении общего результата пар играет результативность исходно менее успешного партнера. При выборе участниками совместного выполнения когнитивной задачи ведущее значение имеет персональная успешность лучшего из участников пары. На интегральные результаты совместной когнитивной деятельности оказывает существенное отрицательное влияние внутридидадическая разница ошибочности, особенно при раздельной стратегии кооперации.

Результаты, впервые полученные в проведенном исследовании, в совокупности с данными научной литературы свидетельствуют о необходимости дальнейшего эмпирического изучения роли исходной когнитивной успешности и стратегий сотрудничества партнеров в прогнозировании командной производительности. Исследование выполнено на выборке молодых испытуемых, что является ограничением полученных результатов и требует дополнительного сравнительного анализа на выборках людей более старшего возраста с большим опытом деловых взаимодействий.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол № 3 от 17.02.2022 г.).

Ethics Approval

The study was approved by the Interuniversity Ethics Committee of the Association of Medical and Pharmaceutical Universities (Minutes of the Meeting No. 3, 17 February 2022).

Благодарности

Е. С. Галушка, О. М. Зотовой, О. И. Ермаковой за помощь в проведении обследований испытуемых.

Acknowledgements

The authors express gratitude to E. S. Galushka, O. M. Zotova, and O. I. Ermakova for assistance in conducting the examinations of the subjects.

Литература

- Воронин, А. Н. (2017) Эффективность совместной интеллектуальной деятельности в зависимости от социальных ролей участников группового решения задач. *Вестник Государственного университета просвещения, Серия: Психологические науки*, № 3, статья 3. <https://doi.org/10.18384/2310-7235-2017-3-29-37>
- Костригин, А. А., Журавлев, А. Л. (2025) Актуальные проблемы исследования человека в организации в современной Российской психологии. *Методология современной психологии*, № 26, с. 238–248.
- Лепехин, Н. Н. (2024). Индивидуальные, командные и лидерские ресурсы развития устойчивости команд в организации. *Петербургский психологический журнал*, № 46, с. 44–78.
- Литвинов, Е. О., Еськов, К. Н., Ясенецкая, М. В. и др. (2023) Факторы эффективной комплектации профессиональных составов на примере судейского корпуса континентальной хоккейной лиги. *Психология и педагогика спортивной деятельности*, № 2 (65), с. 10–18.
- Логутова, Е. В. (2021) *Диагностика познавательного развития*. Оренбург: Изд-во Оренбургского государственного университета, 142 с.
- Масленникова, Н. П., Масленников, И. А. (2018) Организация динамичного социального взаимодействия в процессе инновационной деятельности. *Управление персоналом и интеллектуальными ресурсами в России*, т. 7, № 1, с. 17–22. https://doi.org/10.12737/article_5a9ced830f61b1.81801539
- Муртазина, Е. П. (2026) Персональные прогностические критерии интегрального результата совместной сенсомоторной деятельности испытуемых в диадах. *Интегративная физиология*, т. 7, № 1, с. 134–145. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-134-145>

- Муртазина, Е. П., Ермакова, О. И., Перцов, С. С. (2025a) Стратегии совместной когнитивной деятельности в диадах испытуемых с разными индивидуально-типологическими характеристиками. *Экология человека*, т. 32, № 1. с. 20–31. <https://doi.org/10.17816/humeco655823>
- Муртазина, Е. П., Галушка, Е. С., Ермакова, О. И. (2025b) Комплекс для эмпирического изучения нейрофизиологических механизмов социальных взаимодействий испытуемых в диадах. *Биомедицина*, т. 21, № 4, с. 153–156. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-153-156>
- Смирнов, А. Н. (2010) Взаимосвязь стиля межличностного взаимодействия с интерактивным статусом личности. *Молодой ученый*, № 7 (18), с. 232–235.
- Adams, T., Gibson, A. (2024) Followership: An undervalued concept in effective teams within the military and NHS. *BMJ Military Health*, vol. 170, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.1136/bmj-military-2021-002039>
- Bahrami, B., Olsen, K., Bang, D. et al. (2012) Together, slowly but surely: The role of social interaction and feedback on the build-up of benefit in collective decision-making. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, vol. 38, no. 1, pp. 3–8. <https://doi.org/10.1037/a0025708>
- Bahrami, B., Olsen, K., Latham, P. E. et al. (2010) Optimally interacting minds. *Science (New York)*, vol. 329, no. 5995, pp. 1081–1085. <https://doi.org/10.1126/science.1185718>
- Baumeister, R. F., Ainsworth, S. E., Vohs, K. D. (2016) Are groups more or less than the sum of their members? The moderating role of individual identification. *The Behavioral and Brain Sciences*, vol. 39, article e137.
- Brennan, A. A., Enns, J. T. (2015a) What's in a friendship? Partner visibility supports cognitive collaboration between friends. *PLoS One*, vol. 10, no. 11, article e0143469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143469>
- Brennan, A. A., Enns, J. T. (2015b) When two heads are better than one: Interactive versus independent benefits of collaborative cognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, vol. 22, no. 4, pp. 1076–1082. <https://doi.org/10.3758/s13423-014-0765-4>
- Coronado-Maldonado, I., Benítez-Márquez, M.-D. (2023) Emotional intelligence, leadership, and work teams: A hybrid literature review. *Heliyon*, vol. 9, no. 10, article e20356. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20356>
- Dreyer, T., Haluts, A., Korman, A. et al. (2025) Comparing cooperative geometric puzzle solving in ants versus humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 122, no. 1, article e2414274121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2414274121>
- Gordon, J., Knoblich, G., Pezzulo, G. (2023) Strategic task decomposition in joint action. *Cognitive Science*, vol. 47, no. 7, article e13316. <https://doi.org/10.1111/cogs.13316>
- Gulati, R., Wohlgezogen, F., Zhelyazkov, P. (2012) The two facets of collaboration: Cooperation and coordination in strategic alliances. *Academy of Management Annals*, vol. 6, no. 1, pp. 531–583. <https://doi.org/10.5465/19416520.2012.691646>
- Hagemann, V., Rieth, M., Klasmeier, K. N. (2024) The analysis of collective orientation and process feedback in relation to coordination and performance in interdependently working teams. *PLOS One*, vol. 19, no. 3, article e0297565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297565>
- Hertel, G., Nohe, C., Wessolowski, K. et al. (2018) Effort gains in occupational teams — the effects of social competition and social indispensability. *Frontiers in Psychology*, vol. 9, article 769. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00769>
- Karau, S. J. (2020) *Individual motivation within groups: Social loafing and motivation gains in work, academic, and sports teams*. San Diego: Academic Press, 368 p.
- Kozlowski, S. W. J. (2024) A multilevel, emergent journey to unpack team process dynamics. *Small Group Research*, vol. 56, no. 3, pp. 487–523. <https://doi.org/10.1177/10464964241281347>
- Larson, J. R. Jr. (2010) *In search of synergy in small group performance*. London: Psychology Press, 442 p.
- Leung, C., Lucas, A., Brindley, P. et al. (2018) Followership: A review of the literature in healthcare and beyond. *Journal of Critical Care*, vol. 46, pp. 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.05.001>
- Mantilla, C., Murad, Z. (2022) Ego-relevance in team production. *PLOS One*, vol. 17, no. 12, article e0279391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279391>
- Matz, S. C., Hyon, R., Baek, E. C. et al. (2022) Personality similarity predicts synchronous neural responses in fMRI and EEG data. *Scientific Reports*, vol. 12, article 14325. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18237-1>
- Mojtahedi, K., Fu, Q., Santello, M. (2017) On the role of physical interaction on performance of object manipulation by dyads. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, article 533. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00533>
- Schilbach, L., Redcay, E. (2025) Synchrony across brains. *Annual Review of Psychology*, vol. 76, no. 1, pp. 883–911. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-080123-101149>
- Strough, J., McFall, J. P., Flinn, J. A., Schuller, K. L. (2008) Collaborative everyday problem solving among same-gender friends in early and later adulthood. *Psychology and Aging*, vol. 23, no. 3, pp. 517–530. <https://doi.org/10.1037/a0012830>
- Varfolomeeva, A. V., Tishchenko, A. G., Alexandrov, Y. I. (2024) Variants of mutual coordination of individuals with similar and different psychological characteristics. *Experimental Psychology*, vol. 17, no. 2, pp. 84–97. <https://doi.org/10.17759/exppsy.2024170205>
- Wahn, B., Kingstone, A., König, P. (2018) Group benefits in joint perceptual tasks — A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1426, no. 1, pp. 166–178. <https://doi.org/10.1111/nyas.13843>

- Wheatley, T., Thornton, M. A., Stolk, A., Chang, L. J. (2024). The emerging science of interacting minds. *Perspectives on psychological science: A journal of the Association for Psychological Science*, vol. 19, no. 2, pp. 355–373. <https://doi.org/10.1177/17456916231200177>
- Xiang, Y., Vélez, N., Gershman, S. J. (2023). Collaborative decision making is grounded in representations of other people's competence and effort. *Journal of Experimental Psychology: General*, vol. 152, no. 6, pp. 1565–1579. <https://doi.org/10.1037/xge0001336>

References

- Adams, T., Gibson, A. (2024) Followership: An undervalued concept in effective teams within the military and NHS. *BMJ Military Health*, vol. 170, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.1136/bmjilitary-2021-002039> (In English)
- Bahrami, B., Olsen, K., Bang, D. et al. (2012) Together, slowly but surely: The role of social interaction and feedback on the build-up of benefit in collective decision-making. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, vol. 38, no. 1, pp. 3–8. <https://doi.org/10.1037/a0025708> (In English)
- Bahrami, B., Olsen, K., Latham, P. E. et al. (2010) Optimally interacting minds. *Science (New York)*, vol. 329, no. 5995, pp. 1081–1085. <https://doi.org/10.1126/science.1185718> (In English)
- Baumeister, R. F., Ainsworth, S. E., Vohs, K. D. (2016) Are groups more or less than the sum of their members? The moderating role of individual identification. *The Behavioral and Brain Sciences*, vol. 39, article e137. (In English)
- Brennan, A. A., Enns, J. T. (2015a) What's in a friendship? Partner visibility supports cognitive collaboration between friends. *PLoS One*, vol. 10, no. 11, article e0143469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143469> (In English)
- Brennan, A. A., Enns, J. T. (2015b) When two heads are better than one: Interactive versus independent benefits of collaborative cognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, vol. 22, no. 4, pp. 1076–1082. <https://doi.org/10.3758/s13423-014-0765-4> (In English)
- Coronado-Maldonado, I., Benítez-Márquez, M.-D. (2023) Emotional intelligence, leadership, and work teams: A hybrid literature review. *Heliyon*, vol. 9, no. 10, article e20356. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20356> (In English)
- Dreyer, T., Haluts, A., Korman, A. et al. (2025) Comparing cooperative geometric puzzle solving in ants versus humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 122, no. 1, article e2414274121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2414274121> (In English)
- Gordon, J., Knoblich, G., Pezzulo, G. (2023) Strategic task decomposition in joint action. *Cognitive Science*, vol. 47, no. 7, article e13316. <https://doi.org/10.1111/cogs.13316> (In English)
- Gulati, R., Wohlgezogen, F., Zhelyazkov, P. (2012) The two facets of collaboration: Cooperation and coordination in strategic alliances. *Academy of Management Annals*, vol. 6, no. 1, pp. 531–583. <https://doi.org/10.5465/19416520.2012.691646> (In English)
- Hagemann, V., Rieth, M., Klasmeier, K. N. (2024) The analysis of collective orientation and process feedback in relation to coordination and performance in interdependently working teams. *PLOS One*, vol. 19, no. 3, article e0297565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297565> (In English)
- Hertel, G., Nohe, C., Wessolowski, K. et al. (2018) Effort gains in occupational teams — the effects of social competition and social indispensability. *Frontiers in Psychology*, vol. 9, article 769. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00769> (In English)
- Karau, S. J. (2020) *Individual motivation within groups: Social loafing and motivation gains in work, academic, and sports teams*. San Diego: Academic Press, 368 p. (In English)
- Kostrigin, A. A., Zhuravlev, A. L. (2025) Current issues of human research in organizations in modern Russian psychology. *Methodology of Modern Psychology*, no. 26, pp. 238–248. (In Russian)
- Kozlowski, S. W. J. (2024) A multilevel, emergent journey to unpack team process dynamics. *Small Group Research*, vol. 56, no. 3, pp. 487–523. <https://doi.org/10.1177/10464964241281347> (In English)
- Larson, J. R. Jr. (2010) *In search of synergy in small group performance*. London: Psychology Press, 442 p. (In English)
- Lepekhin, N. N. (2024) Individual, team and leadership resources of team resilience development in organizations. *Saint Petersburg Psychological Journal*, no. 46, pp. 44–78. (In Russian)
- Leung, C., Lucas, A., Brindley, P. et al. (2018) Followership: A review of the literature in healthcare and beyond. *Journal of Critical Care*, vol. 46, pp. 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.05.001> (In English)
- Litvinov, E. O., Es'kov, K. N., Yasenetskaya, M. V. et al. (2023) Factors of efficient configuration of professional compositions on the example of the judicial corps of the continental hockey league. *Psychology and Pedagogy of Sports Activity*, no. 2 (65), pp. 10–18. (In Russian)
- Logutova, E. V. (2021) *Diagnostics of cognitive development*. Orenburg: Orenburg State University Publ., 142 p. (In Russian)
- Mantilla, C., Murad, Z. (2022) Ego-relevance in team production. *PLOS One*, vol. 17, no. 12, article e0279391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279391> (In English)
- Maslennikova, N. P., Maslennikov, I. A. (2018) Organization of dynamic social interaction in the process of innovative activity. *Management of the Personnel and Intellectual Resources in Russia*, vol. 7, no. 1, pp. 17–22. (In Russian)

- Matz, S. C., Hyon, R., Baek, E. C. et al. (2022) Personality similarity predicts synchronous neural responses in fMRI and EEG data. *Scientific Reports*, vol. 12, article 14325. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18237-1> (In English)
- Mojtahedi, K., Fu, Q., Santello, M. (2017) On the role of physical interaction on performance of object manipulation by dyads. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, article 533. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00533> (In English)
- Murtazina, E. P. (2026) Personal predictive criteria for the integral result of cooperative sensorimotor activity in dyads. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. 134–145. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-134-145> (In Russian)
- Murtazina, E. P., Ermakova, O. I., Pertsov, S. S. (2025a) Joint cognitive task strategies in participant dyads with different personality profiles. *Human Ecology*, vol. 32, no. 1, pp. 20–31. <https://doi.org/10.17816/humeco655823> (In Russian)
- Murtazina, E. P., Galushka, E. S., Ermakova, O. I. (2025b) Facility for empirical study of neurophysiological mechanisms of social interactions between subjects in dyads. *Biomed*, vol. 21, no. 4, pp. 153–156. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-153-156> (In Russian)
- Schilbach, L., Redcay, E. (2025) Synchrony across brains. *Annual Review of Psychology*, vol. 76, no. 1, pp. 883–911. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-080123-101149> (In English)
- Smirnov, A. N. (2010) The relationship between the style of interpersonal interaction and the interactive status of the individual. *Molodoj uchenyj*, no. 7 (18), pp. 232–235. (In Russian)
- Strough, J., McFall, J. P., Flinn, J. A., Schuller, K. L. (2008) Collaborative everyday problem solving among same-gender friends in early and later adulthood. *Psychology and Aging*, vol. 23, no. 3, pp. 517–530. <https://doi.org/10.1037/a0012830> (In English)
- Varfolomeeva, A. V., Tishchenko, A. G., Alexandrov, Y. I. (2024) Variants of mutual coordination of individuals with similar and different psychological characteristics. *Experimental Psychology*, vol. 17, no. 2, pp. 84–97. <https://doi.org/10.17759/exppsy.2024170205> (In English)
- Voronin, A. N. (2017) Efficiency collective intellectual activity depending on social role of participants of group solution of tasks. *Bulletin of Moscow Region State University. Series: Psychology*, no. 3, article 3. <https://doi.org/10.18384/2310-7235-2017-3-29-37> (In Russian)
- Wahn, B., Kingstone, A., König, P. (2018) Group benefits in joint perceptual tasks — A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1426, no. 1, pp. 166–178. <https://doi.org/10.1111/nyas.13843> (In English)
- Wheatley, T., Thornton, M. A., Stolk, A., Chang, L. J. (2024) The emerging science of interacting minds. *Perspectives on psychological science: A journal of the Association for Psychological Science*, vol. 19, no. 2, pp. 355–373. <https://doi.org/10.1177/17456916231200177> (In English)
- Xiang, Y., Vélez, N., Gershman, S. J. (2023). Collaborative decision making is grounded in representations of other people's competence and effort. *Journal of Experimental Psychology: General*, vol. 152, no. 6, pp. 1565–1579. <https://doi.org/10.1037/xge0001336> (In English)



УДК 616.89-008.45; 613.83; 663.991; 316.648

EDN MSHFWM

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-241-253>

Роль смысловых ориентаций в комплексном лечении опиоидной наркомании и профилактики рецидивов зависимости

А. С. Шпиленья¹, А. И. Колчев¹, В. Я. Апчел^{1,2}, К. В. Баразенко¹, Е. А. Никитина^{1,2,3}

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

Леонид Семенович Шпиленья, SPIN-код: 4489-4651, e-mail: shpilenia@mail.ru

Александр Иванович Колчев, SPIN-код: 4128-7377, ORCID: 0000-0002-4749-2562, e-mail: a.kolchev@mail.ru

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

Кирилл Владимирович Баразенко, SPIN-код: 1873-1849, ORCID: 0009-0005-5397-6001, e-mail: kbarazenko@mail.ru

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

Для цитирования: Шпиленья, А. С., Колчев, А. И., Апчел, В. Я., Баразенко, К. В., Никитина, Е. А. (2026) Роль смысловых ориентаций в комплексном лечении опиоидной наркомании и профилактики рецидивов зависимости. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 241–253. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-241-253>
EDN MSHFWM

Получена 2 марта 2026; прошла рецензирование 10 апреля 2026; принята 13 апреля 2026.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. С. Шпиленья, А. И. Колчев, В. Я. Апчел, К. В. Баразенко, Е. А. Никитина (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Уточняются смысловые ориентации у лиц, употребляющих опиоидные наркотики. Обследованы 30 мужчин и 15 женщин в возрасте от 23 до 38 лет, употребляющих опиоидные наркотики от 3 до 12 лет, и 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 до 39 лет, не употребляющих опиоидные наркотики. Выявлены прямые и обратные корреляционные связи между смысловыми ориентациями и ценностными ориентациями. Так, прямая корреляционная связь целей в жизни с «самопринятием» говорит о взаимосвязи целеустремленности личности и её способности принимать себя вопреки своим слабостям и развиваться. Чем больше человек самоактуализируется, тем больше у него целей в жизни. Это логично, так как смысл жизни определяется ценностями, которые личность выбирает для себя по степени важности. Обратные корреляционные связи целей в жизни с такими ценностями, как «честность» и «эффективность в делах», говорят о неискренности ответов испытуемых. Также выделены обратные корреляционные связи целей в жизни с «самоуважением», «познанием», «уверенностью в себе». Из этого следует то, что завышенная самооценка, излишняя самоуверенность, переоценка собственных сил и возможностей мешают формированию осмысленных ценностей на будущее. Установлено, что смысловые ориентации больных, страдающих опиоидной наркоманией, имеют особенности, отличные от здоровых людей. В личностной структуре наркозависимого происходит разрушение систем психофизиологической саморегуляции, снижение эмоционально-волевого контроля, разрушение смысловой сферы.

Ключевые слова: смысловые ориентации, осмысленные ценности, мотивация, личность, личностная структура, опиоидная наркомания, наркозависимые, профилактика рецидивов

The role of existential reference points in complex treatment of opioid dependence and relapse prevention

L. S. Shpilennyaya¹, A. I. Kolchev¹, V. Ya. Apchel^{1,2}, K. V. Barazenko¹, 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 River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

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

Authors

Leonid S. Shpilennyaya, SPIN: 4489-4651, e-mail: shpilennyaya@mail.ru

Alexander I. Kolchev, SPIN: 4128-7377, ORCID: 0000-0002-4749-2562, e-mail: a.kolchev@mail.ru

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

Kirill V. Barazenko, SPIN: 1873-1849, ORCID: 0009-0005-5397-6001, e-mail: kbarazenko@mail.ru

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

For citation: Shpilennyaya, L. S., Kolchev, A. I., Apchel, V. Ya., Barazenko, K. V., Nikitina, E. A. (2026) The role of existential reference points in complex treatment of opioid dependence and relapse prevention. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 241–253. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-241-253> EDN MSHFWM

Received 2 March 2026; reviewed 10 April 2026; accepted 13 April 2026.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © L. S. Shpilennyaya, A. I. Kolchev, V. Ya. Apchel, K. V. Barazenko, E. A. Nikitina (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. The study aims to clarify existential reference points in individuals who use opioid drugs. The study involved 30 men and 15 women aged 23 to 38 who had been using opioid drugs for 3 to 12 years, and 20 men and 10 women aged 21 to 39 who do not use opioid drugs. The study revealed direct and inverse correlations between life goals and value orientations. Thus, the direct correlation between life goals and self-acceptance suggests a relationship between a person's goal-setting and their ability to accept themselves despite their weaknesses and to grow. The more self-actualized a person is, the more goals they have in life. This makes sense because the life goal is determined by the values that a person chooses to prioritize. The inverse correlations between life goals and values such as 'honesty' and 'effectiveness in business' indicate that the respondents' answers were not sincere. Additionally, there are inverse correlations between life goals and values such as 'self-respect', 'knowledge', and 'self-confidence'. This suggests that excessive self-esteem, overconfidence, and an overestimation of one's own abilities and capabilities can hinder the development of meaningful values for the future. It has been established that life goals in patients suffering from opioid dependence have features that differ from those of healthy individuals. In the personality structure of a person with drug dependence, there is a destruction of the systems of psychophysiological self-regulation, a decrease in emotional and volitional control, and a destruction of the meaning sphere.

Keywords: existential reference points, meaningful values, motivation, personality, personality structure, opioid dependence, persons with drug dependence, relapse prevention

Введение

За последнее столетие наркомания из проблемы, бывшей предметом узкой области медицины — психиатрии, перешла в разряд обще-социальных проблем. В современном мире отмечается непрерывная тенденция к увеличению числа лиц, принимающих наркотические препараты, возрастает употребление наркотиков молодежью, активизируется употребление нетрадиционных наркотиков, широкое распространение получают синтетические наркотики (Асадуллин и др. 2017; Фастовцов и др. 2025; Kacinko, Papsun 2019; Tamama 2021).

Широкая распространенность наркотической зависимости и осознание ее генетической, психофизиологической и социальной природы привели к пониманию необходимости медико-социальной реабилитационной работы с наркозависимыми, в особенности с больными опиоидной наркоманией (Анохина 2008; Кибитов, Анохина 2016; Garland et al. 2018; Nelson et al. 2016). С точки зрения реабилитации опиоидная наркомания представляет собой крайне сложную форму зависимости. Это обусловлено высокой скоростью формирования зависимости: психологическая обычно наступает после двух-трех инъекций, физическая — после четырех-пяти

(Kleiman et al. 2011). Физическая зависимость выражается компульсивным влечением к наркотику и абстинентным синдромом при его отсутствии (Pergolizzi et al. 2020).

Абстинентный синдром возникает через несколько часов после лишения наркотика и выражается в сильных мышечных болях и судорогах конечностей, спазмах в груди и животе, болях в сердце, резкой физической слабости, повышении температуры тела (Анохина 2008). Симптомы физической зависимости также могут приводить к психологическому стрессу, который, в свою очередь, может способствовать возникновению тяги к опиоидам (Bruneau et al. 2021). Компульсивное стремление к употреблению наркотиков и поведенческие характеристики, связанные с зависимостью, обусловлены изменениями в нескольких основных системах головного мозга, включая миндалевидное тело, голубое ядро, прилежащее ядро, мезолимбическую дофаминергическую систему, префронтальную кору (Koob 2021; Monroe, Radke 2023).

Последствия хронической интоксикации наркотическими препаратами опиоидного ряда довольно разнообразны и схожи с депрессивными симптомами: сниженная работоспособность, отсутствие интереса к реальной жизни, быстрое утомление, снижение концентрации внимания и умственной активности, изменение эмоциональной сферы. В целом нарастает опустошение личности. О так называемой личности наркомана ведется широкая дискуссия (Барлоу 2008; Илюк и др. 2016; Кокин 2011; Колотилин 2014; Москаленко 2014; Deriu et al. 2024; Earp et al. 2019).

Огромную роль в наркотизации человека играют его смысложизненные ориентации. Если у человека нет смысла жизни, осуществление которого сделало бы его счастливым, он пытается добиться ощущения счастья в обход осуществления смысла, в частности с помощью химических препаратов (Завалько 2023; Проценко 2006). Профилактика и лечение опиоидной наркомании невозможны без обращения к ценностной сфере и смысложизненными ориентациями личности (Змановская, Рыбников 2009; Колотилин 2014; Melin et al. 2017).

В современной отечественной психологии смысл жизни рассматривается как регулятивное понятие, присущее всякой развитой мировоззренческой системе, которое оправдывает и истолковывает свойственные этой системе моральные нормы, показывает, во имя чего необходима предписываемая ими деятельность (Фролов 2001). Ю. Б. Гиппенрейтер рассматривает смысл жизни как процесс, направленный

на полную интеграцию и координацию мотивационной сферы личности (Гиппенрейтер 2025). В теории логотерапии В. Франкла человеком движет, в первую очередь, стремление найти смысл своего существования (Frankl 1972). Утрата смысла жизни, нежелание или невозможность его найти лежат в основе психических расстройств и самоубийств (Коробко 2020). Человек несет за это ответственность.

Соответственно, смысл существования человека — это выбираемая личностью главенствующая идея или наивысшая ценность, которой человек готов посвятить всю свою жизнь. Эта идея или ценность формируется в процессе развития личности под воздействием многих факторов, основными из которых являются индивидуально-личностные особенности и социальные явления. В свою очередь, сама идея о смысле жизни является обуславливающей формирование смысложизненных ориентаций как подчиненных мотивационных тенденций в смысловой сфере психологии (Завалько 2023).

Таким образом, основная мотивирующая идея о смысле жизни личности и ее смысложизненные ориентации и ценности находятся во взаимозависимости и функционируют совместно как части единой иерархической смыслоценностной структуры. В этой структуре формирование смысла жизни невозможно без влияния потребностей, ценностей и ориентаций нижестоящего уровня, которые, в свою очередь, также отчасти сформированы под влиянием идеи о смысле жизни. Смысложизненные ориентации представляют собой обобщенную систему представлений, являющуюся основным элементом структуры личности, сформированную и закрепленную жизненным опытом индивида в ходе социализации и адаптации на фоне индивидуально-психологических особенностей (Адамьянц 2019; Колчев и др. 2020). Смысложизненные ориентации являются субъективными составляющими понятия смысла жизни.

Знание особенностей ценностно-смысловой сферы лиц, страдающих наркоманией, будет способствовать разработке эффективных психопрофилактических и психотерапевтических мероприятий (Колотилин 2014; Шамрей и др. 2023). В связи с этим цель исследования — уточнение смысложизненных ориентаций у лиц, употребляющих опиоидные наркотики.

Материалы и методы

Обследованы 45 пациентов, из них 30 мужчин и 15 женщин в возрасте от 23 до 38 лет, употребляющих опиоидные наркотики от 3

до 12 лет, лечившихся в клинике психиатрии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (основная группа, или ОГ). Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых добровольцев, из них 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 до 39 лет, не употребляющих опиоидные наркотики.

Экспериментально-психологический метод применяли для выяснения смысловых ориентаций обследуемых обеих групп. При этом были использованы следующие методики: «Смысловые ориентации» Д. Крамбо и Л. Махолика в адаптации Д. А. Леонтьева (Леонтьев 2006; Осин, Кошелева 2020; Crumbaugh, Maholick 1964), «Самоотношение» С. Р. Пантелеева и В. В. Столина (Рогов 2008), «Ценностные ориентации» М. Рокича (Карелин 2007).

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Выборку обследуемых проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Рассчитывали среднее значение (M) и ошибку среднего (m), а также коэффициент линейной (парной) корреляции (r). Статистическую значимость различий в несвязанных выборках определяли с помощью t -критерия Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средние значения показателей смысловых ориентаций обследуемых обеих групп по всем шкалам методики «Смысловые ориентации» статистически значимо ($p < 0,05$) различаются, кроме шкалы «Результат жизни» (рис. 1).

Низкие показатели по шкале «Цели в жизни» свидетельствуют об отсутствии целеполагания, в результате чего жизнь должна приобретать осмысленность и целенаправленность. Обследуемые не имеют планов на будущее и фактически живут «сегодняшним днем». При этом низкие показатели по шкале «Процесс жизни» статистически значимо говорят о неудовлетворенности жизнью в настоящем. Обследуемые не находят процесс своей жизни интересным, эмоциональным и наполненным смыслом. Таким образом, эти три шкалы показывают, что обследуемые ОГ не имеют ни продуктивного прошлого, ни осмысленных планов на будущее.

Шкала «Локус контроля — Я» показывает, что испытуемые не верят в то, что сами могут контролировать события собственной жизни, считают, что неспособны построить жизнь так, как им бы хотелось. Низкие показатели по шкале «Локус контроля — жизнь» отражают убежденность испытуемых в том, что человеку не дано контролировать свою жизнь и свободно

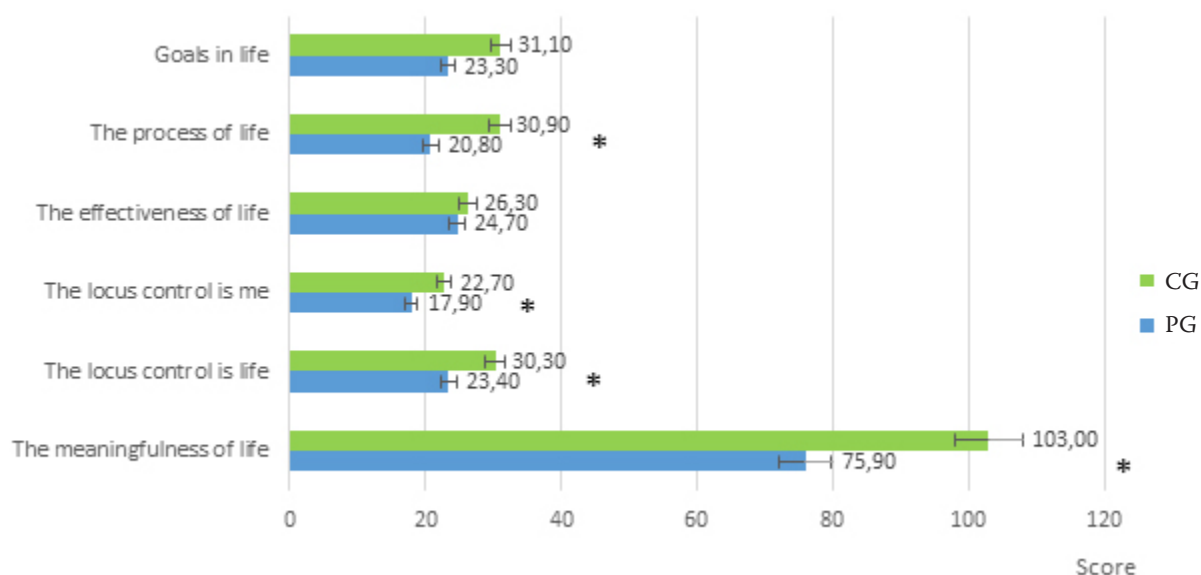


Рис. 1. Средние значения показателей методики «Смысловые ориентации».

CG — контрольная группа, PG — основная группа.

* — статистически значимые межгрупповые различия показателя, $p < 0,05$

Fig. 1. Mean values of the parameters of the 'Existential Reference Points' method.

CG — control group, PG — primary group.

* — statistically significant between-group differences, $p < 0.05$

принимать решения, что жизнь неподвластна сознательному контролю. Локусы контроля показывают, что испытуемые убеждены, что контролировать жизнь невозможно и они не смогут осуществлять такой контроль.

Общий показатель осмысленности жизни ОГ значительно снижен, что подтверждает отсутствие целей, стремлений как в прошлом, так и в настоящем и будущем. Следовательно, для больных, страдающих опиоидной наркоманией, характерны:

- неудовлетворенность прожитой частью жизни, отсутствие целей в будущем и, как следствие, прерывистое восприятие своей жизни в целом;
- лишенность личностных смыслов направленности и временной перспективы;

— неуверенность в своих силах относительно контроля событий собственной жизни, фатализм и убежденность в том, что жизнь неподвластна сознательному контролю.

В ОГ по результатам методики «Самоотношение» (рис. 2) отмечается низкий показатель интегральной шкалы, который свидетельствует о непринятии себя и о протесте против себя. Результаты шкалы «Самоуважение» выражают сомнение в ценности собственной жизни. Средние результаты по шкале «Аутосимпатия» говорят о непринятии себя таким, каков есть. Низкие результаты по шкале «Ожидание положительного отношения к себе» говорят о том, что испытуемые ожидают только отрицательного отношения к себе. Низкие результаты шкалы «Самоинтерес» являются показателем

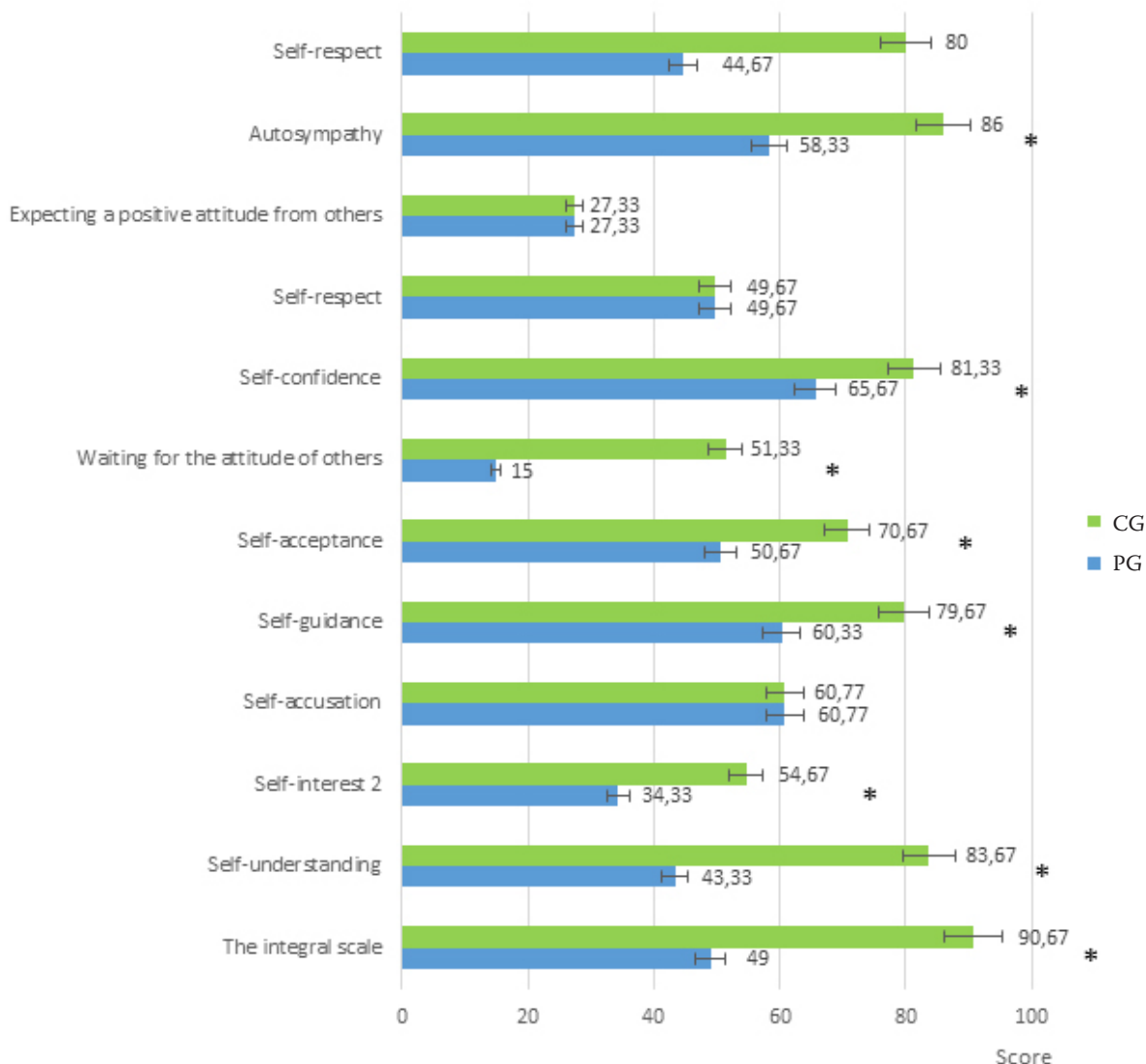


Рис. 2. Результаты показателей методики «Самоотношение». CG — контрольная группа, PG — основная группа. * — статистически значимые межгрупповые различия показателя, $p < 0,05$

Fig. 2. Results of self-relationship parameters. CG — control group, PG — primary group.
* — statistically significant between-group differences, $p < 0.05$

внутреннего неблагополучия испытуемых, душевного дискомфорта.

Средние результаты шкалы «Самоуверенность» свидетельствуют о наличии волевых качеств испытуемых, однако в ОГ, по сравнению с КГ, они слабо выражены. Шкала «Ожидание отношения других» подтверждает ожидание негативного мнения окружающих о себе. Показатели шкалы «Самопринятие» ОГ значительно уступают КГ, что свидетельствует о неодобрении собственных поступков, образа жизни, неприятия себя. Способности контролировать свое поведение и жизнь, судя по шкале «Саморуководство», у обследуемых ОГ, по сравнению с КГ, снижены. Средние показатели по шкале «Самообвинение» свидетельствуют о том, что обследуемые обеих групп

сохраняют критичность, могут поставить себе в вину свои неудачи. Низкие результаты шкалы «Самопонимание» у обследуемых ОГ свидетельствуют о экзистенциальных фрустрациях. При этом завышенные требования к себе и окружающим приводят к внутренней напряженности. В сочетании с негативной оценкой себя больные испытывают дискомфорт, раздражение, которые выражаются в вербальной агрессии, направленной либо на себя, либо на окружающих.

Для сравнительного анализа структуры ценностей у обследуемых обеих групп был подсчитан средний балл предпочтения для каждого из 18 понятий, входящих в список терминальных ценностей по методике «Ценностные ориентации» (табл. 1).

Табл. 1. Средний балл предпочтения терминальных ценностей по методике «Ценностные ориентации», $M \pm m$

№ п/п	Ценность	Основная группа	Контрольная группа
1	Активная деятельная жизнь	$9,9 \pm 1,6$	$5,3 \pm 1,4^*$
2	Жизненная мудрость	$8,8 \pm 0,7$	$7,7 \pm 0,8$
3	Здоровье	$12 \pm 2,2$	$4,9 \pm 2,3^*$
4	Интересная работа	$7,6 \pm 0,5$	$7,1 \pm 0,8$
5	Красота природы и искусства	$8,7 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,6$
6	Любовь	$12 \pm 2,5$	$8,6 \pm 2,7$
7	Материально обеспеченная жизнь	$8,1 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,4$
8	Наличие хороших и верных друзей	$12 \pm 0,3$	$9,7 \pm 0,5$
9	Общественное признание	$11 \pm 0,5$	$12 \pm 0,7$
10	Познание	$9,7 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,7$
11	Продуктивная жизнь	$9,7 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,6$
12	Развитие	$7,9 \pm 1,3$	$11 \pm 1,5$
13	Развлечения	$7,9 \pm 1,3$	$13 \pm 1,6^*$
14	Свобода	$6,2 \pm 2,2$	$11 \pm 1,9$
15	Счастливая семейная жизнь	$9,7 \pm 0,4$	$9,9 \pm 0,3$
16	Счастье других	$9,2 \pm 0,7$	$12 \pm 1,7^*$
17	Творчество	$9,1 \pm 1,5$	$13 \pm 1,7$
18	Уверенность в себе	$11 \pm 0,9$	$10 \pm 1,1$

Примечание: * — статистически значимые различия между показателями основной и контрольной групп, $p < 0,05$.

Table 1. Average terminal value preference score according to the 'Value Orientations' method, $M \pm m$

No.	Value	Main group	Control group
1	Active life	9.9 ± 1.6	$5.3 \pm 1.4^*$
2	Life wisdom	8.8 ± 0.7	7.7 ± 0.8
3	Health	12 ± 2.2	$4.9 \pm 2.3^*$
4	Interesting work	7.6 ± 0.5	7.1 ± 0.8
5	Beauty of nature and art	8.7 ± 0.7	8.1 ± 0.6

Table 1. Completion

No.	Value	Main group	Control group
6	Love	12 ± 2.5	8.6 ± 2.7
7	Financially secure life	8.1 ± 0.4	8.1 ± 0.4
8	Having good and loyal friends	12 ± 0.3	9.7 ± 0.5
9	Public recognition	11 ± 0.5	12 ± 0.7
10	Knowledge	9.7 ± 0.4	8.7 ± 0.7
11	Productive life	9.7 ± 0.3	8.1 ± 0.6
12	Development	7.9 ± 1.3	11 ± 1.5
13	Entertainments	7.9 ± 1.3	13 ± 1.6*
14	Freedom	6.2 ± 2.2	11 ± 1.9
15	Happy family life	9.7 ± 0.4	9.9 ± 0.3
16	Happiness of others	9.2 ± 0.7	12 ± 1.7*
17	Creativity	9.1 ± 1.5	13 ± 1.7
18	Self-confidence	11 ± 0.9	10 ± 1.1

Note: * — statistically significant differences between the main and control groups, $p < 0.05$.

В усредненной ранговой иерархии терминальных ценностей в ОГ наиболее важными (в порядке убывания) оказались следующие ценности: свобода, интересная работа, развлечения, развитие, материально обеспеченная жизнь. У лиц КГ иерархия наиболее важных терминальных ценностей оказалась несколько иной: здоровье, активная деятельная жизнь, интересная работа, продуктивная жизнь, красота природы и искусства. Наименее значимыми для ОГ оказались ценности (в порядке убывания): наличие хороших и верных друзей, любовь, здоровье, уверенность в себе, общественное признание, активная деятельная жизнь. Для КГ наименее значимыми ценностями являются: общественное призвание, развлечения, счастье других и творчество.

В предпочтении инструментальных ценностей также обнаружен ряд межгрупповых отличий (табл. 2).

В усредненной ранговой иерархии инструментальных ценностей в ОГ наиболее важными (в порядке убывания) оказались ценности: аккуратность, высокие запросы, ответственность, жизнерадостность. У лиц КГ иерархия наиболее важных инструментальных ценностей оказалась несколько иной: воспитанность, аккуратность, жизнерадостность, независимость, образованность. Наименее значимые для ОГ ценности (в порядке убывания): терпимость, рационализм, образованность, широта взглядов, честность. Для КГ выявлены следующие наименее значимые ценности: эффективность в делах, широта взглядов, непримиримость к недостаткам в себе

и в других, смелость в отстаивании собственного мнения.

В результате корреляционного анализа в обеих группах найдены прямые и обратные корреляционные связи между смысложизненными и ценностными ориентациями. Так, прямая высокая корреляционная связь целей в жизни с «самопринятием» ($r = 0,71$ и $r = 0,83$) у лиц ОГ и КГ соответственно говорит о непосредственном влиянии целеустремленности личности и ее способности принимать себя вопреки своим слабостям и развиваться. Чем больше человек самоактуализируется, тем больше целей в жизни у него. Это логично, так как смысл жизни определяется ценностями, которые личность выбирает для себя по степени важности.

Обратные высокие корреляционные связи целей в жизни с такими ценностями, как «честность» ($r = -0,82$ и $r = -0,61$) и «эффективность в делах» ($r = -0,89$ и $r = -0,58$) у лиц ОГ и КГ соответственно говорят о неискренности ответов обследуемых ОГ. Полагаем, что больные высоко ранжировали те ценности, которые бы им самим хотелось иметь. Также выделены высокие обратные корреляционные связи целей в жизни с «самоуважением» ($r = -0,84$ и $r = -0,71$), «познанием» ($r = -0,59$ и $r = -0,72$) и «уверенностью в себе» ($r = -0,82$ и $r = -0,61$) у лиц ОГ и КГ соответственно. Из этого следует, что завышенная самооценка, излишняя самоуверенность, переоценка собственных сил и возможностей обследуемых ОГ мешают формированию осмысленных ценностей на будущее.

Табл. 2. Средний балл предпочтения инструментальных ценностей по методике «Ценностные ориентации», $M \pm m$

№ п/п	Ценность	Основная группа	Контрольная группа
1	Аккуратность	$6,5 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,3$
2	Воспитанность	$9 \pm 0,1$	$5,3 \pm 1,3$
3	Высокие запросы	$7,4 \pm 1,3$	$9,3 \pm 1,2$
4	Жизнерадостность	$8,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,8$
5	Исполнительность	$10 \pm 0,4$	$10 \pm 0,3$
6	Независимость	$9,2 \pm 0,2$	$7,5 \pm 1,4$
7	Непримиримость к недостаткам в себе и других	$9,2 \pm 1,8$	$12 \pm 1,2$
8	Образованность	$11 \pm 0,1$	$7,9 \pm 1,8$
9	Ответственность	$8,3 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,2$
10	Рационализм	$11,3 \pm 0,2$	$8,5 \pm 1,7$
11	Самоконтроль	$9,1 \pm 0,4$	$9,9 \pm 0,2$
12	Смелость в отстаивании своего мнения	$9,4 \pm 1,7$	$11,9 \pm 1,1$
13	Твердая воля	$9,4 \pm 0,8$	$10,5 \pm 0,3$
14	Терпимость	$12 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,7$
15	Широта взглядов	$10,3 \pm 2,9$	$13 \pm 1,1$
16	Честность	$10,1 \pm 0,9$	$9,7 \pm 1,2$
17	Эффективность в делах	$9,8 \pm 1,1$	$14,3 \pm 1,9^*$
18	Чуткость	$10,1 \pm 0,5$	$9,8 \pm 0,9$

Примечание: * — статистически значимые различия между показателями основной и контрольной групп, $p < 0,05$.

Table 2. Average score of preference for instrumental values according to the 'Value Orientations' method, $M \pm m$

No.	Value	Main group	Control group
1	Accuracy	6.5 ± 0.5	6.5 ± 0.3
2	Proper upbringing	9 ± 0.1	5.3 ± 1.3
3	High aspirations	7.4 ± 1.3	9.3 ± 1.2
4	Cheerfulness	8.5 ± 0.5	6.9 ± 0.8
5	Sense of duty	10 ± 0.4	10 ± 0.3
6	Independence	9.2 ± 0.2	7.5 ± 1.4
7	Uncompromising attitude to shortcomings in oneself and others	9.2 ± 1.8	12 ± 1.2
8	Education	11 ± 0.1	7.9 ± 1.8
9	Responsibility	8.3 ± 0.4	8.7 ± 0.2
10	Rationalism	11.3 ± 0.2	8.5 ± 1.7
11	Self-control	9.1 ± 0.4	9.9 ± 0.2
12	Courage in standing up for one's opinion	9.4 ± 1.7	11.9 ± 1.1
13	Firm will	9.4 ± 0.8	10.5 ± 0.3
14	Tolerance	12 ± 0.4	9.8 ± 0.7
15	Broad-mindedness	10.3 ± 2.9	13 ± 1.1
16	Honesty	10.1 ± 0.9	9.7 ± 1.2
17	Efficiency in business	9.8 ± 1.1	$14.3 \pm 1.9^*$
18	Sensitivity	10.1 ± 0.5	9.8 ± 0.9

Note: * — statistically significant differences between the main and control groups, $p < 0.05$.

В целом полученные данные позволяют рассматривать нарушения смысловых ориентаций у пациентов, страдающих опиоидной наркоманией, не только как психологический феномен, но и как проявление глубокой дезинтеграции психофизиологических механизмов саморегуляции. Снижение показателей по шкалам «Самопринятие», «Саморуководство» и «Самоуважение» свидетельствует о фундаментальном расстройстве внутреннего регуляторного контура, ответственного за поддержание гомеостаза на уровне личности. В норме этот контур обеспечивает согласованность между висцеральной чувствительностью, эмоциональной окраской переживаний и поведенческими реакциями. У наркозависимых же наблюдается патологическая деконструкция этой системы: телесные сигналы интерпретируются как угрожающие, что запускает аффективный взрыв, который, в свою очередь, не может быть модулирован волевыми или когнитивными стратегиями из-за дефицита «саморуководства» (Cheetham et al. 2010).

Доклинические и клинические наблюдения сходятся и позволяют говорить о том, что зависимость представляет собой патологическое ухудшение нейронных процессов, которые обычно обеспечивают аффективное и когнитивное функционирование. Предполагается, что основными элементами стойкого компульсивного употребления наркотиков являются структурные, клеточные и молекулярные факторы, лежащие в основе устойчивых изменений в нейронных цепях переднего мозга, получающих сигналы от дофаминовых нейронов среднего мозга и участвующих в аффективных (вентральный стриатум) и когнитивных (префронтальная кора) механизмах (Fattore, Diana 2016).

Крайне сложной с этой точки зрения является опиоидная зависимость в силу того, что при употреблении опиоидов возникает наиболее быстрое привыкание и происходят серьезные изменения в личностной сфере (Gordon 2008). Таким образом, употребление опиоидов выступает не просто как способ получения удовольствия, а как экстренная, хотя и патологическая, попытка восстановления утраченного психофизиологического равновесия — своего рода заместительная саморегуляция.

Эти положения находят прямое подтверждение в современных нейрофизиологических исследованиях. Известно, что система опиоидных рецепторов является ключевым компонентом эндогенной системы регуляции боли, стресса и эмоционального гомеостаза (Feng et al. 2012; Jelen et al. 2024; Nakamoto, Tokuyama 2023).

Опиоиды — сильнодействующие препараты, которые подавляют и перекрывают функцию вознаграждения эндогенных опиоидов, вызывая выраженную толерантность и синдром отмены посредством молекулярных и нейросетевых нейроадаптаций в рамках той же системы вознаграждения. Однако они также задействуют системы головного мозга, отвечающие за стресс и боль (соматическую и эмоциональную), вызывая гипералгезию (аномально высокую чувствительность к болевым стимулам) и гиперкатифею (усиление негативного эмоционального состояния и симптомов абстиненции), которые стимулируют выраженное поведение, направленное на поиск наркотиков, посредством процессов отрицательного подкрепления.

Предполагается, что подобные негативные эмоциональные состояния, приводящие к отрицательному подкреплению, возникают из-за внутрисистемной дисрегуляции ключевых нейрохимических цепей, опосредующих системы мотивационной значимости и/или вознаграждения (дофамин, опиоидные пептиды) в вентральном стриатуме, а также из-за межсистемного задействования систем стресса головного мозга (кортикотропин-высвобождающий фактор, динарфин, норадреналин, гипокретин, вазопрессин, глюкокортикоиды и нейроиммунные факторы) в миндалевидном теле (Koob 2020). Хроническое экзогенное стимулирование этих систем приводит к их десенсибилизации и нарушению функционирования связанных нейромедиаторных систем (дофаминовой, серотонинергической, ГАМК-ергической). Это, в свою очередь, формирует устойчивый дефицит позитивного аффекта и повышенную чувствительность к стрессу, что объективно подтверждается данными нашего исследования через низкие баллы по шкале «Самоуважение» и высокие баллы по шкале «Самообвинение».

Следовательно, эффективная терапия должна быть направлена не только на прекращение употребления опиоидов, но и на восстановление целостности психофизиологического контура саморегуляции. Коррекция смысловых ориентаций, таким образом, приобретает не только психологическое значение, но и прямое физиологическое, поскольку формирование новых жизненных целей и ценностей активирует префронтальные корковые структуры, которые, в свою очередь, оказывают тормозное влияние на импульсивные подкорковые центры, восстанавливая тем самым иерархию в системе саморегуляции.

Заключение

Таким образом, ценностные ориентации больных, страдающих опиоидной наркоманией, существенно различаются с ценностями здоровых людей, что говорит об изменениях смыслоценностной сферы личности вследствие наркотизации. В личностной структуре наркозависимого происходит разрушение систем психофизиологической саморегуляции, снижение эмоционально-волевого контроля, разрушение смысловой сферы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Авторы сообщают, что при проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 269 от 18.10.2022 г.).

Ethics Approval

The authors report that the conduct of the study followed the ethical principles provided for studies

involving humans. The study was approved by an independent ethics committee at the Kirov Military Medical Academy (Minutes of the Meeting No. 269, 18 October 2022).

Вклад авторов

а. Шпилень Леонид Семенович — организация исследования, обзор литературы, анализ данных;

б. Колчев Александр Иванович — разработка общей концепции, обзор литературы, написание статьи;

в. Апчел Василий Яковлевич — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи;

г. Баразенко Кирилл Владимирович — обзор литературы, статистическая обработка данных, написание статьи;

д. Никитина Екатерина Александровна — анализ данных, редактирование текста.

Author Contributions

a. Leonid S. Shpilenny — study organization, literature review, data analysis;

b. Alexander I. Kolchev — overall concept development, literature review, article writing;

c. Vasiliy Ya. Apchel — study design, data analysis, article writing;

d. Kirill V. Barazenko — literature review, statistical data processing, article writing;

e. Ekaterina A. Nikitina — data analysis, text editing.

Литература

- Адамьянц, Т. З. (2019) На пути к целостной «картине мира» (к проблеме социализации и адаптации современной молодежи). *Мир психологии*, № 2 (98), с. 230–238.
- Анохина, И. П. (2008) Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. В кн.: Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова (ред.). *Наркология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, с. 42–51.
- Асадуллин, А. Р., Галеева, Е. Х., Лисовская, С. Б. (2017) Систематизация синтетических «дизайнерских» наркотических средств и новых потенциально опасных психоактивных веществ. *Наркология*, т. 16, № 3, с. 94–100.
- Барлоу, Д. (2008) *Клиническое руководство по психическим расстройствам*. СПб.: Питер, 912 с.
- Гиппенрейтер, Ю. Б. (2025) *Введение в общую психологию*. М.: АСТ, 352 с.
- Завалько, Г. А. (2023) Виктор Франкл и проблема смысла жизни. *Альтернативы*, № 2, с. 143–157.
- Змановская, Е. В., Рыбников, В. Ю. (2009) *Девиянтное поведение личности и группы*. СПб.: Питер, 352 с.
- Илюк, Р. Д., Ильюшкина, Е. В., Святенко, В. С. и др. (2016) Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами. Сообщение 2: Сравнительный анализ личностных характеристик, показателей агрессии и гнева, копинг-стратегий, смысложизненных ориентаций, стигматизации, качества жизни. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*, № 4, с. 25–41.
- Карелин, А. А. (2007) *Психологические тесты*. М.: Владос, 312 с.
- Кибитов, А. О., Анохина, И. П. (2016) Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ. *Наркология*, т. 15, № 6 (174), с. 84–101.

- Кокин, В. И. (2011) Личность наркомана: проблемы отчуждения (социально-философский аспект). *Отечественный журнал социальной работы*, № 1 (44), с. 69–77.
- Колотилин, М. Г. (2014) *Сравнительный анализ клинико-психопатологических расстройств и качества жизни при формировании опиоидной наркомании для разработки дифференцированных подходов к терапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук*. М., Национальный научный центр наркологии, 146 с.
- Колчев, А. И., Зун, С. А., Баразенко, К. В. и др. (2020) Ранняя диагностика отклоняющегося поведения у лиц допризывного возраста. *Известия Российской военно-медицинской академии*, т. 39, № S3–4, с. 9–14.
- Коробко, Е. В. (2020) Тема целостного человека: понятие смысла жизни и самоубийства в философии и медицине. В кн.: *Размышления о Человеке*. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, с. 70–77.
- Леонтьев, Д. А. (2006) *Тест смысложизненных ориентаций (СЖО)*. М.: Смысл, 18 с.
- Москаленко, В. Д. (2014) *Зависимость: семейная болезнь*. М.: Изд-во Института консультирования и системных решений, 352 с.
- Осин, Е. Н., Кошелева, Н. В. (2020) Тест смысложизненных ориентаций: новые данные о структуре и валидности. *Вопросы психологии*, № 6, с. 150–163.
- Проценко, Е. Н. (2006) *Наркотики и наркомания. Надежда в беде*. М.: Триада, 260 с.
- Рогов, Е. И. (2008) *Настольная книга практического психолога*. М.: АСТ Хранитель, СПб.: Сова, 672 с.
- Фастовцов, Г. А., Игумнов, С. А., Искандаров, Р. Р. и др. (2025) Профилактика употребления психоактивных веществ в свете междисциплинарных исследований: парадоксы, уроки истории, пенитенциарные решения. *Вопросы наркологии*, т. 37, № 3, с. 60–75.
- Фролов, И. Т. (2001) *Философский словарь*. М.: Республика, 719 с.
- Шамрей, В. К., Лыткин, В. М., Баразенко, К. В., Зун, С. А. (2023) О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, № 1, с. 68–77. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77>
- Bruneau, A., Frimerman, L., Verner, M. et al. (2021) Day-to-day opioid withdrawal symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug Alcohol Dependence*, vol. 225, article 108787. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108787>
- Cheetham, A., Allen, N. B., Yücel, M., Lubman, D. I. (2010) The role of affective dysregulation in drug addiction. *Clinical Psychology Review*, vol. 30, no. 6, pp. 621–634. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.005>
- Crumbaugh, J. C.; Maholick, L. T. (1964) An experimental study in existentialism: the psychometric approach to Frankl's concept of noogenic neurosis. *Journal of Clinical Psychology*, vol. 20, pp. 200–207. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(196404\)20:2%3C200::AID-JCLP2270200203%3E3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-4679(196404)20:2%3C200::AID-JCLP2270200203%3E3.0.CO;2-U)
- Deriu, V., Altavilla, D., Adornetti, I. et al. (2014) Narrative identity in addictive disorders: a conceptual review. *Frontiers in Psychology*, vol. 15, article 1409217. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1409217>
- Earp, B. D., Skorburg, J. A., Everett, J. A. C., Savulescu, J. (2019) Addiction, identity, morality. *AJOB Empirical Bioethics*, vol. 10, no. 2, pp. 136–153. <https://doi.org/10.1080/23294515.2019.1590480>
- Fattore, L., Diana, M. (2016) Drug addiction: An affective-cognitive disorder in need of a cure. *Neuroscience and BioBehavioral Reviews*, vol. 65, pp. 341–361. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.006>
- Feng, Y., He, X., Yang, Y. et al. (2012) Current research on opioid receptor function. *Current Drug Targets*, vol. 13, no. 2, pp. 230–246. <https://doi.org/10.2174/138945012799201612>
- Frankl, V. E. (1972) The feeling of meaninglessness: A challenge to psychotherapy. *American Journal of Psychoanalysis*, vol. 32, no. 1, pp. 85–89. <https://doi.org/10.1007/BF01872487>
- Garland, E. L., Bryan, C. J., Kreighbaum, L. et al. (2018) Prescription opioid misusing chronic pain patients exhibit dysregulated context-dependent associations: Investigating associative learning in addiction with the cue-primed reactivity task. *Drug Alcohol Dependence*, vol. 187, pp. 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.02.014>
- Gordon, A. (2008) *Comorbidity of mental disorders and substance use: A brief guide for the primary care clinician*. Adelaide: Department of Health and Ageing Publ., 142 p.
- Jelen, L. A., Young, A. H., Mehta, M. A. (2024) Opioid mechanisms and the treatment of depression. In: M. Browning, P. J. Cowen, T. Sharp (eds.). *Emerging Neurobiology of Antidepressant Treatments. Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Vol. 66. Cham: Springer Publ., pp. 67–99.
- Kacinko, S. L., Papsun, D. M. (2019) The evolving landscape of designer drugs. *Methods in Molecular Biology*, vol. 1872, pp. 129–135. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8823-5_13
- Kleiman, M. A. R., Caulkins, J. P., Hawken, A. (2011) *Drugs and drug policy: What everyone needs to know*. Oxford: Oxford University Press, 256 p.
- Koob, G. F. (2020) Neurobiology of opioid addiction: opponent process, hyperkatifeia, and negative reinforcement. *Biological Psychiatry*, vol. 87, no. 1, pp. 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>
- Koob, G. F. (2021) Drug addiction: hyperkatifeia/negative reinforcement as a framework for medications development. *Pharmacological Reviews*, vol. 73, no. 1, pp. 163–201. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000083>
- Melin, Y., Eklund, M., Lindgren, B. M. (2017) Experiences of living with opioid dependence: An interview study among individuals participating in medication-assisted treatment. *Issues in Mental Health Nursing*, vol. 38, no. 1, pp. 9–17. <https://doi.org/10.1080/01612840.2016.1235638>

- Monroe, S. C., Radke, A. K. (2023) Opioid withdrawal: Role in addiction and neural mechanisms. *Psychopharmacology (Berlin)*, vol. 240, no. 7, pp. 1417–1433. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06370-2>
- Nakamoto, K., Tokuyama, S. (2023) Stress-induced changes in the endogenous opioid system cause dysfunction of pain and emotion regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 14, article 11713. <https://doi.org/10.3390/ijms241411713>
- Nelson, E. C., Agrawal, A., Heath, A. C. et al. (2016) Evidence of *CNIH3* involvement in opioid dependence. *Molecular Psychiatry*, vol. 21, no. 5, pp. 608–614. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.102>
- Pergolizzi, J. V. Jr., Raffa, R. B., Rosenblatt, M. H. (2020) Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 45, no. 5, pp. 892–903. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>
- Tamama, K. (2021) Synthetic drugs of abuse. *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 103, pp. 191–214. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.10.001>

References

- Adamyants, T. Z. (2019) On the way to a holistic “worldview” (on the problem of socialization and adaptation of modern youth). *The World of Psychology*, no. 2 (98), pp. 230–238. (In Russian)
- Anokhina, I. P. (2008) Basic biological mechanisms of alcohol and drug dependence. In: N. N. Ivanets, I. P. Anokhina, M. A. Vinnikova (eds.). *Addiction: National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., pp. 42–51. (In Russian)
- Asadullin, A. P., Galeeva, E. Kh., Lisovskaya, S. B. (2017) Systematization to classification “designer” drugs and potentially hazardous chemicals, with a brief overview of the problem. *Narkologiya*, vol. 16, no. 3, pp. 94–100. (In Russian)
- Barlow, D. (2008) *Clinical manual of mental disorders*. Saint Petersburg: Piter Publ., 912 p. (In Russian)
- Bruneau, A., Frimerman, L., Verner, M. et al. (2021) Day-to-day opioid withdrawal symptoms, psychological distress, and opioid craving in patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug Alcohol Dependence*, vol. 225, article 108787. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108787> (In English)
- Cheetham, A., Allen, N. B., Yücel, M., Lubman, D. I. (2010) The role of affective dysregulation in drug addiction. *Clinical Psychology Review*, vol. 30, no. 6, pp. 621–634. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.005> (In English)
- Crumbaugh, J. C.; Maholick, L. T. (1964) An experimental study in existentialism: the psychometric approach to Frankl's concept of noogenic neurosis. *Journal of Clinical Psychology*, vol. 20, pp. 200–207. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(196404\)20:2%3C200::AID-JCLP2270200203%3E3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-4679(196404)20:2%3C200::AID-JCLP2270200203%3E3.0.CO;2-U) (In English)
- Deriu, V., Altavilla, D., Adornetti, I. et al. (2014) Narrative identity in addictive disorders: a conceptual review. *Frontiers in Psychology*, vol. 15, article 1409217. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1409217> (In English)
- Earp, B. D., Skorburg, J. A., Everett, J. A. C., Savulescu, J. (2019) Addiction, identity, morality. *AJOB Empirical Bioethics*, vol. 10, no. 2, pp. 136–153. <https://doi.org/10.1080/23294515.2019.1590480> (In English)
- Fastovtsov, G. A., Igumnov, S. A., Iskandarov, R. R. et al. (2025) Prevention of psychoactive substance use in the light of interdisciplinary research: Paradoxes, lessons from history, penitentiary solutions. *Journal of Addiction Problems*, vol. 37, no. 3, pp. 60–75. (In Russian)
- Fattore, L., Diana, M. (2016) Drug addiction: An affective-cognitive disorder in need of a cure. *Neuroscience and BioBehavioral Reviews*, vol. 65, pp. 341–361. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.006> (In English)
- Feng, Y., He, X., Yang, Y. et al. (2012) Current research on opioid receptor function. *Current Drug Targets*, vol. 13, no. 2, pp. 230–246. <https://doi.org/10.2174/138945012799201612> (In English)
- Frankl, V. E. (1972) The feeling of meaninglessness: A challenge to psychotherapy. *American Journal of Psychoanalysis*, vol. 32, no. 1, pp. 85–89. <https://doi.org/10.1007/BF01872487> (In English)
- Frolov, I. T. (2001) *Philosophical dictionary*. Moscow: Respublika Publ., 719 p. (In Russian)
- Garland, E. L., Bryan, C. J., Kreighbaum, L. et al. (2018) Prescription opioid misusing chronic pain patients exhibit dysregulated context-dependent associations: Investigating associative learning in addiction with the cue-primed reactivity task. *Drug Alcohol Dependence*, vol. 187, pp. 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.02.014> (In English)
- Gippenreiter, Yu. B. (2025) *Introduction to general psychology*. Moscow: AST Publ., 352 p. (In Russian)
- Gordon, A. (2008) *Comorbidity of mental disorders and substance use: A brief guide for the primary care clinician*. Adelaide: Department of Health and Ageing Publ., 142 p. (In English)
- Ilyuk, R. D., Il'yushkina, E. V., Svyatenko, V. S. et al. (2016) A comparative study of the psychosocial, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users part 2 comparative analysis of personal characteristics, indicators of aggression, anger, coping strategies, stigma, quality and purpose of life. *V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*, no. 4, pp. 25–41. (In Russian)
- Jelen, L. A., Young, A. H., Mehta, M. A. (2024) Opioid mechanisms and the treatment of depression. In: M. Browning, P. J. Cowen, T. Sharp (eds.). *Emerging Neurobiology of Antidepressant Treatments. Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Vol. 66. Cham: Springer Publ., pp. 67–99. (In English)
- Kacinko, S. L., Papsun, D. M. (2019) The evolving landscape of designer drugs. *Methods in Molecular Biology*, vol. 1872, pp. 129–135. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8823-5_13 (In English)

- Karelin, A. A. (2007) *Psychological tests*. Moscow: Vados Publ., 312 p. (In Russian)
- Kibitov, A. O., Anokhina, I. P. (2016) The genetic basis of etiology and pathogenesis of substance dependence. *Narkologiya*, vol. 15, no. 6, pp. 84–101. (In Russian)
- Kleiman, M. A. R., Caulkins, J. P., Hawken, A. (2011) *Drugs and drug policy: What everyone needs to know*. Oxford: Oxford University Press, 256 p. (In English)
- Kokin, V. I. (2011) Identity of the addict: problems of alienation (socio-philosophical aspect). *Otechestvennyj zhurnal sotsial'noy raboty*, no. 1 (44), pp. 69–77. (In Russian)
- Kolchev, A. I., Zun, S. A., Barazenko, K. V. et al. (2020) Early diagnosis of deviant behavior in individuals. *Russian Military Medical Academy Reports*, vol. 39, no. S3–4, pp. 9–14. (In Russian)
- Kolotilin, M. G. (2014) *Comparative analysis of clinical and psychopathological disorders and quality of life in the formation of opioid addiction for the development of differentiated approaches to therapy*. PhD dissertation (Medicine). Moscow, National Scientific Center for Addiction, 146 p. (In Russian)
- Koob, G. F. (2020) Neurobiology of opioid addiction: opponent process, hyperkatifeia, and negative reinforcement. *Biological Psychiatry*, vol. 87, no. 1, pp. 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023>
- Koob, G. F. (2021) Drug addiction: hyperkatifeia/negative reinforcement as a framework for medications development. *Pharmacological Reviews*, vol. 73, no. 1, pp. 163–201. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000083> (In English)
- Korobko, E. V. (2020) Theme of human wholeness: concept of sense of life and suicide in philosophy and medicine. In: *Reflections on the Human*. Volgograd: Volgograd State Medical University Publ., pp. 70–77. (In Russian)
- Leont'ev, D. A. (2006) *Test of meaningful orientations (MFO)*. Moscow: Smysl Publ., 18 p. (In Russian)
- Melin, Y., Eklund, M., Lindgren, B. M. (2017) Experiences of living with opioid dependence: An interview study among individuals participating in medication-assisted treatment. *Issues in Mental Health Nursing*, vol. 38, no. 1, pp. 9–17. <https://doi.org/10.1080/01612840.2016.1235638> (In English)
- Monroe, S. C., Radke, A. K. (2023) Opioid withdrawal: Role in addiction and neural mechanisms. *Psychopharmacology (Berlin)*, vol. 240, no. 7, pp. 1417–1433. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06370-2> (In English)
- Moskalenko, V. D. (2014) *Addiction: Family illness*. Moscow: Institute for Counseling and Systems Solutions Publ., 352 p. (In Russian)
- Nakamoto, K., Tokuyama, S. (2023) Stress-induced changes in the endogenous opioid system cause dysfunction of pain and emotion regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 14, article 11713. <https://doi.org/10.3390/ijms241411713> (In English)
- Nelson, E. C., Agrawal, A., Heath, A. C. et al. (2016) Evidence of *CNIH3* involvement in opioid dependence. *Molecular Psychiatry*, vol. 21, no. 5, pp. 608–614. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.102> (In English)
- Osin, E. N., Kosheleva, N. V. (2020) Test of life orientation: New data on structure and validity. *Voprosy psikhologii*, no. 6, pp. 150–163. (In Russian)
- Pergolizzi, J. V. Jr., Raffa, R. B., Rosenblatt, M. H. (2020) Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 45, no. 5, pp. 892–903. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114> (In English)
- Protsenko, E. N. (2006) *Narkotiki i narkomaniya. Nadezhda v bede [Drugs and drug addiction. Hope in trouble]*. Moscow: Triada Publ., 260 p. (In Russian)
- Rogov, E. I. (2008) *Practical Psychologist's Handbook*. Moscow: AST Khranitel Publ., Saint Petersburg: Sova Publ., 672 p. (In Russian)
- Shamrey, V. K., Lytkin, V. M., Barazenko, K. V., Zun, S. A. (2023) PTSD development and dynamics. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, no. 1, pp. 68–77. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77> (In Russian)
- Tamama, K. (2021) Synthetic drugs of abuse. *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 103, pp. 191–214. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.10.001> (In English)
- Zaval'ko, G. A. (2023) Viktor Frankl and the problem of meaning. *Alternatives*, no. 2, pp. 143–157. (In Russian)
- Zmanovskaya, E. V., Rybnikov, V. Yu. (2009) *Deviant behavior of personality and group*. Saint Petersburg: Piter Publ., 352 p. (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 574.24

EDN JRZNLZ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-254-266>

Влияние предварительного содержания молоди радужной форели *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss* в щелочной и кислой средах на динамику осмолярности и уровень активности Na^+/K^+ -АТФазы в гомогенатах жабр и почек в процессе последующей адаптации к гиперосмотической среде

О. Г. Семенова¹, А. В. Вьюшина^{✉1}, [Л. С. Краюшкина](#)²

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

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

Сведения об авторах

Ольга Геннадьевна Семенова, SPIN-код: 6628-6563, e-mail: semenovaog@infran.ru

Анна Вадимовна Вьюшина, SPIN-код: 6914-4224, e-mail: vyushinaav@infran.ru

[Людмила Сергеевна Краюшкина](#), SPIN-код: 4762-1950

Для цитирования: Семенова, О. Г., Вьюшина, А. В., [Краюшкина, Л. С.](#) (2026) Влияние предварительного содержания молоди радужной форели *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss* в щелочной и кислой средах на динамику осмолярности и уровень активности Na^+/K^+ -АТФазы в гомогенатах жабр и почек в процессе последующей адаптации к гиперосмотической среде. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 254–266. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-254-266> EDN JRZNLZ

Получена 27 марта 2026; прошла рецензирование 28 мая 2026; принята 29 мая 2026.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-06553.

Права: © О. Г. Семенова, А. В. Вьюшина, [Л. С. Краюшкина](#) (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](#).

Аннотация. Исследовали особенности адаптации молоди радужной форели *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss* к гиперосмотической среде после предварительного содержания в пресной воде с различным уровнем pH. У рыб в пресной воде и через различные промежутки времени после перевода в искусственную морскую воду соленостью 15,3 ‰ определяли следующие показатели: осмолярность сыворотки крови методом криоскопии, концентрацию Na^+ в сыворотке крови методом пламенной фотометрии, активность фермента Na^+/K^+ -АТФазы в ткани жабр и почек спектрофотометрически. Результаты исследования показали, что в пресноводных условиях кислая среда (pH = 5,0) нарушает механизмы осмо- и ионорегуляции, которые при переводе молоди форели в гиперосмотическую среду восстанавливаются. Одновременно сохранение у этих особей функциональной активности транспортных ферментов, особенно Na^+/K^+ -АТФазы, обуславливает возможность перехода рыб в морской среде на гипоосмотический тип регуляции. Содержание молоди форели в щелочной среде (pH = 9,0) не влияет на их осмо- и ионорегуляцию в пресной воде, но снижает активность транспортных ферментов, что впоследствии не позволяет рыбам полноценно адаптироваться к морской среде. Вывод: закисление и защелачивание пресноводной среды обитания молоди радужной форели *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss* оказывает патологическое влияние на осмо- и ионорегуляторные способности в пресной и морской воде, но механизмы этого влияния различны и основаны на разных морфофункциональных изменениях эффекторных органов.

Ключевые слова: осмолярность, pH воды, Na^+/K^+ -АТФаза, жабры, почки, гиперосмотическая среда, адаптация, радужная форель

Effect of freshwater pH on osmolarity and gill and kidney Na⁺/K⁺-ATPase activity in juvenile rainbow trout during seawater adaptation

O. G. Semenova¹, A. V. Vyushina^{✉1}, L. S. Krayushkina²

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

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

Authors

Olga G. Semenova, SPIN: 6628-6563, e-mail: semenovaog@infran.ru

Anna V. Vyushina, SPIN: 6914-4224, e-mail: vyushinaav@infran.ru

Lyudmila S. Krayushkina, SPIN: 4762-1950

For citation: Semenova, O. G., Vyushina, A. V., Krayushkina, L. S. (2026) Effect of freshwater pH on osmolarity and gill and kidney Na⁺/K⁺-ATPase activity in juvenile rainbow trout during seawater adaptation. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 254–266. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-254-266> EDN JRZNLZ

Received 27 March 2026; reviewed 28 May 2026; accepted 29 May 2026.

Funding: This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 15-04-06553.

Copyright: © O. G. Semenova, A. V. Vyushina, L. S. Krayushkina (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. The article discusses adaptation of juvenile rainbow trout *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss* to a hyperosmotic environment after initial exposure to freshwater with varying pH levels. The study determined the following parameters in fish in freshwater and at various time intervals after their transfer to artificial seawater with a salinity of 15.3‰: serum osmolarity by cryoscopy, serum Na⁺ concentration by flame photometry, and Na⁺/K⁺-ATPase activity in gill and kidney tissue by spectrophotometry. The study showed that in freshwater, an acidic environment (pH = 5.0) disrupts osmo- and ion regulation mechanisms, which are restored when juvenile trout are transferred to a hyperosmotic environment. At the same time, the preserved functional activity of transport enzymes, particularly Na⁺/K⁺-ATPase, in these individuals enables the fish to transition to a hypoosmotic type of regulation in a marine environment. Maintenance of juvenile trout in an alkaline environment (pH = 9.0) does not affect their osmo- and ion regulation in freshwater but does reduce the activity of transport enzymes, which subsequently prevents the fish from fully adapting to the marine environment. The study concludes that acidification and alkalization of the freshwater habitat of juvenile rainbow trout *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss* have a pathological effect on osmotic and ion regulatory capacities in freshwater and seawater, but the mechanisms underlying this effect are different and are based on different morphological and functional changes in the effector organs.

Keywords: osmolarity, water pH, Na⁺/K⁺-ATPase, gill, kidney, hyperosmotic environment, adaptation, rainbow trout

Введение

У костистых рыб в основе поддержания гомеостаза внутренней среды лежат физиологические механизмы ионной и осмотической регуляции. Механизмы эти взаимосвязаны и реализуются многокомпонентной и многоуровневой системой (Breves, Shaughnessy 2024; Krayushkina 1983; Seale, Breves 2022; Wendelaar-Bonga 1997). Пресноводные костистые осуществляют гиперосмотический тип регуляции, направленный на сохранение уровня ионов во внутренней среде организма и препятствующий гипергидратации (Evans 2008; Griffith 2017). Основная нагрузка по выведению избытка воды и удержанию солей ложится на почки. Одно-

временно жабры абсорбируют дефицитные ионы Ca²⁺ и Na⁺ из пресной воды через апикальную мембрану с участием молекулярных переносчиков ионов (Griffith 2017; Marshall 2002). Морские костистые из-за потери воды по осмотическому градиенту вынуждены преодолевать дегидратацию организма, поглощая морскую воду, а затем опресняя ее в результате удаления избытка ионов через жабры, кишечник и почки (Esbaugh, Cutler 2016; Evans 2008; Takei 2021).

Проходные рыбы в течение жизненного цикла при переходе из пресной воды в морскую меняют гиперосмотический тип регуляции на гипоосмотический. Это происходит благодаря наличию у них физиологических механизмов, способных изменять осмо- и ионорегуляцию,

чтобы поддерживать постоянство состава внутренней среды (Breves, Shaughnessy 2024; Lee et al. 2020). В жабрах и почках экскреция и сорбция ионов (Hyodo et al. 2014; Inokuchi et al. 2022; Sardet et al. 1979; Takvam et al. 2021) на биохимическом уровне осуществляются комплексом ферментов и ионных каналов.

Среди таких переносчиков ионов наибольшее внимание исследователями уделяется ряду АТФаз: Na^+/K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза, H^+ -АТФаза и анион-АТФаза (Marshall 2002). Изменение осмолярности связано главным образом с концентрацией Na^+ в крови, поэтому Na^+/K^+ -АТФаза (переносчик Na^+ , имеющий универсальное значение в животном мире) играет важную роль в регуляции ионного состояния. При адаптации к солености происходит значительное увеличение активности Na^+/K^+ -АТФазы, что связано как с активацией геномного синтеза, так и с изменением фосфолипидного компонента мембраны ионоцитов (Lança et al. 2015; Nobata et al. 2022; Wong et al. 2016; 2019; 2023; Zhu et al. 2018).

Согласно современным представлениям главный физиологический эффект низких и высоких значений pH среды обитания заключается в нарушении кислотно-щелочного баланса и ионной регуляции. Изменение pH среды обитания рыб происходит в результате как воздействия антропогенных факторов, так и естественных процессов (снеготаяние, взаимодействие воды с аллювием различного минерального состава и т. п.). Различные виды костистых рыб отличаются по значению оптимальной для их жизнедеятельности концентрации ионов водорода в воде (Allmon, Esbaugh 2017; Chang et al. 2021; Kwong et al. 2014; Li et al. 2024). Лососевые рыбы особо чувствительны к изменению pH среды. Оптимальный интервал pH для них составляет 6,5–7,1 (Nieminen et al. 1982).

В кислой ($\text{pH} < 5,0$) и щелочной ($\text{pH} > 9,0$) средах наблюдалась гибель рыб в течение нескольких часов (Nieminen et al. 1982). При закислении среды обитания отмечается интенсивное вымывание ионов из организма в связи с изменением свойств жаберного эпителия (Gonzalez et al. 2002; Matey 1996; Perry et al. 2003). При защелачивании среды обитания исследователи обнаруживают в почках и жабрах рыб структурные нарушения (Wen et al. 2023), а также изменения фосфолипидного состава клеточных мембран (Bystriansky, Ballantyne 2007; Lanca et al. 2015). Было также обнаружено, что перенос рыб в щелочную пресную воду из нейтральной способствует повышению активности Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах (Chang et al. 2021).

Таким образом, главный физиологический эффект активной реакции среды вне оптимального диапазона состоит в нарушении ионной регуляции, а основными ферментами, регулирующими ионное равновесие у рыб, являются транспортные АТФазы, особенно Na^+/K^+ -АТФаза.

В связи с этим цель данной работы — оценить по физиологическим показателям (осмолярность и концентрация ионов Na^+ в сыворотке крови) и по ферментативной активности гомогенатов осморегулирующих органов (жабр и почек) влияние закисления или защелачивания пресноводной среды обитания радужной форели на дальнейшую адаптацию этих рыб к морской воде соленостью 15,3 ‰.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на радужной форели *Parasalmo (Oncorhynchus) mykiss*, которая является пресноводной формой стальноголового лосося и способна адаптироваться к гиперосмотической среде средней солености (15–25 ‰) (Bahmet et al. 2017). Были использованы неполовозрелые особи, прошедшие стадию смолтификации, массой 118 ± 25 г, длиной 20 ± 5 см, выращенные в пресной воде при $\text{pH} = 7,0$ в рыбобпитомнике «Ропша» Федерального селекционно-генетического центра рыбоводства. Экспериментальная работа была проведена на базе лаборатории ихтиологии Биологического НИИ СПбГУ. Эксперименты с участием животных были выполнены согласно требованиям и рекомендациям государственного стандарта Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU» о защите животных, используемых для научных целей от 22.09.2010 г.

В соответствии с целью работы рыбы были разделены на три группы, каждая из которых содержалась в течение 30 дней в пресной воде при различных значениях pH: первая группа 34 шт. — в нормальной среде ($\text{pH} = 6,9$); вторая группа 39 шт. — в щелочной среде ($\text{pH} = 9,0$); третья группа 20 шт. — в кислой среде ($\text{pH} = 5,0$). Для наполнения бассейнов использовали водопроводную воду, которая отстаивалась в течение 10 суток, расход воды на одну рыбу — 15 л. По уровню pH (6,9) эта вода соответствует нейтральной среде. Для получения щелочной среды в пресную воду добавляли NaHCO_3 до достижения $\text{pH} = 9,0$. Кислую среду готовили, добавляя в пресную воду раствор H_2SO_4 до достижения $\text{pH} = 5,0$. Уровень pH во всех средах контролировали один раз в сутки на протяжении всего

периода содержания в пресной воде с помощью рН-метра РВ-11 фирмы Sartorius (Германия). Для аэрации и фильтрации воды к системе бассейнов были подключены внешние фильтры фирмы Eheim (Германия).

Для изучения особенностей осмотической и ионной регуляции молоди форели в гиперосмотической среде после предварительного содержания ее в средах с различным уровнем рН определяли уровень осмолярности и концентрации Na^+ сыворотки крови у особей после перевода их в гиперосмотическую среду соленостью $S = 15,3 \text{ ‰}$ (493 мОсм/л) через различные промежутки времени (12, 24, 72, 144, 216 часов). Состав гиперосмотической среды (г/л): $\text{NaCl} — 11,75$; $\text{CaCl}_2 — 0,55$; $\text{NaHCO}_3 — 0,2$; $\text{MgCl}_2 — 2,5$; $\text{KCl} — 0,33$.

Пробы крови отбирали шприцем из хвостовой вены и после сворачивания центрифугировали. Осмолярность анализируемых сыворотки крови и воды определяли криоскопическим методом при использовании криоскопа ОСКР-1 (Россия). Для определения концентрации Na^+ сыворотку крови разбавляли дистиллированной водой в 100 раз. Определение концентрации Na^+ производили с помощью пламенного фотометра «Flapho-4» («Karl Ceis», Германия) при сжигании проб в воздушно-пропановом пламени. Активности Na^+/K^+ -АТФазы и суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз в жабрах и почках определяли по методу Заугга (Zaugg 1982). Пробы тканей жабр (лепестки с обеих сторон) и почек помещали в криопробирки с 1 мл раствора Заугга, которые содержали в морозильной камере при -70 °C до последующего определения активности ферментов спектрофотометрическим методом (СФ-46, Россия).

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc.). Оценка нормальности распределения значений в выборках была проведена с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнения проводили с использованием t-теста с поправкой Бонферрони для множественных различий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ для сравнений каждой точки с контролем в каждой из групп, а также при сравнении показателей в тканях жабр и почек в каждой из временных точек и в контроле, при $p < 0,01$ для множественных сравнений в группе 1, $p < 0,012$ для множественных сравнений в группе 2, $p < 0,017$ для множественных сравнений в группе 3. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение.

Результаты

После 30-дневного содержания молоди форели в пресной воде у рыб группы 1 ($\text{pH} = 6,9$) (рис. 1а) и группы 2 ($\text{pH} = 9,0$) (рис. 1б) значения осмолярности и концентрации Na^+ в сыворотке крови совпадают, тогда как в кислой среде ($\text{pH} = 5,0$) у рыб из группы 3 осмолярность и концентрация Na^+ в сыворотке крови (рис. 1с) были достоверно ниже, чем у особей из групп 1 и 2.

Активность Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах форели, содержащейся при $\text{pH} = 5,0$ (группа 3), превышала этот показатель у рыб из нейтральной (группа 1) и щелочной (группа 2) пресной воды (табл. 1). При этом у всех рыб в пресной воде наблюдалась более высокая активность Na^+/K^+ -АТФазы в почках ($p < 0,05$), чем в жабрах (табл. 1). В то же время активность суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз в жабрах и почках у рыб в каждой исследованной группе не различалась. Однако необходимо отметить, что у форели из щелочной среды этот показатель был ниже, по сравнению с рыбами, находящимися в нейтральной и кислой средах (табл. 1).

После перевода молоди форели из пресной воды с $\text{pH} = 6,9$ (группа 1) в искусственную морскую воду соленостью $15,3 \text{ ‰}$ осмолярность сыворотки крови повышается ($p < 0,05$) в течение 12 ч на 15%, оставаясь ниже осмолярности среды обитания на 35% (рис. 1а). Этот уровень осмолярности сохраняется в последующие 12 ч опыта, но затем через 72 ч опыта он снижается и к 144 ч достигает исходного уровня, который наблюдался при содержании рыб в нейтральной пресной воде. Концентрация Na^+ в сыворотке крови этих рыб повысилась ($p < 0,05$) в течение первых 12 ч опыта на 11,8%, оставаясь ниже концентрации этого иона в среде (190 мэкв/л) на 11,7% (рис. 1а). Через 72 ч после перевода молоди форели группы 1 в искусственную морскую воду было обнаружено снижение этого показателя, по сравнению со значениями через 12 ч опыта, а к концу опыта содержание Na^+ в сыворотке крови не отличалось от этого показателя в пресной воде.

Форель из группы 2 на перевод в искусственную морскую воду тоже отреагировала повышением ($p < 0,05$) осмолярности и концентрации Na^+ (рис. 1б) в сыворотке крови в течение первых 12 ч опыта. Однако снижение ($p < 0,05$) этих показателей, по сравнению со значениями, достигнутыми через 24 ч опыта, наблюдалось только через 216 ч. Осмолярность сыворотки крови снизилась до $350,0 \pm 1,5$ мОсм/л, а концентрации Na^+ — до $159,8 \pm 0,8$ мэкв/л,

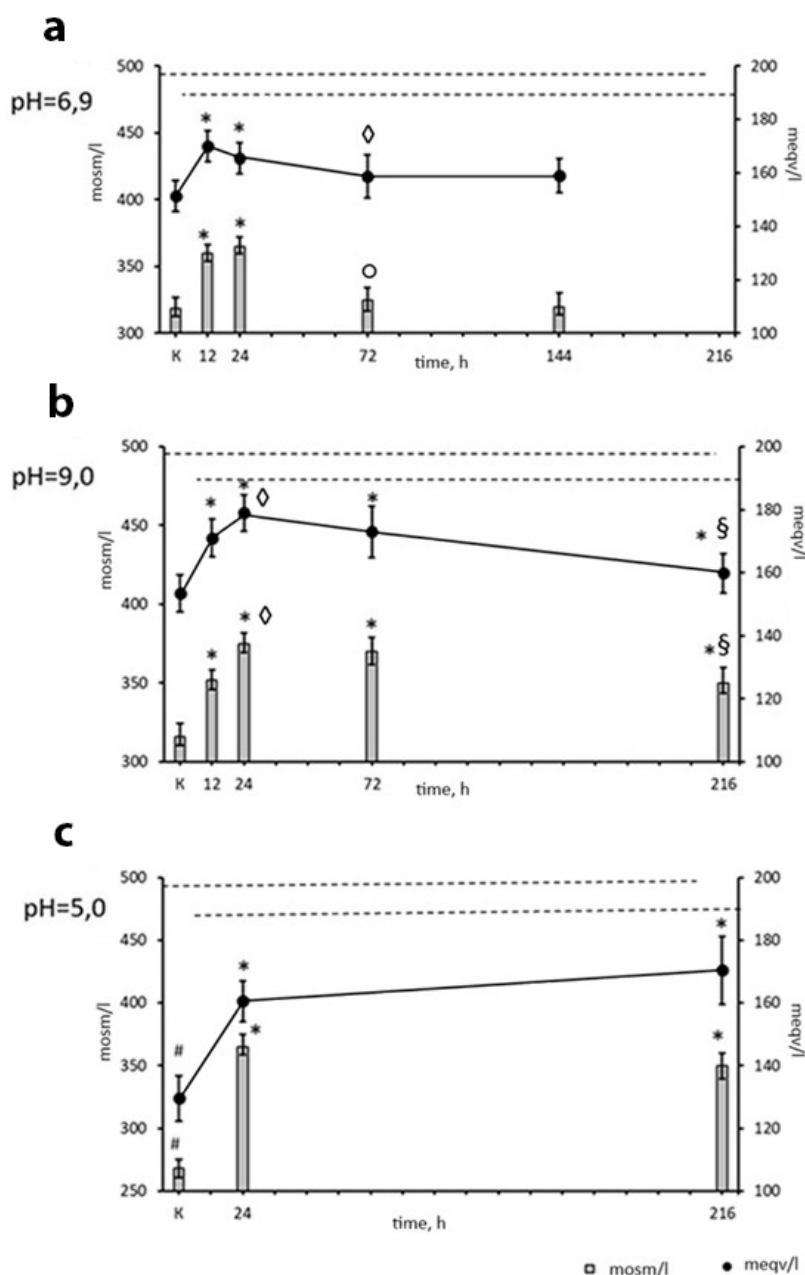


Рис. 1. Изменение осмолярности (мосм/л, столбики) и концентрации Na^+ (мэкв/л, линии) сыворотки крови молоди радужной форели в процессе адаптации к гиперосмотической среде соленостью 15,3 ‰. Пунктирные линии (осмолярность — 493 мосм/л, Na^+ — 190 мэкв/л); по оси абсцисс — длительность адаптации, ч.; К — контроль (в пресной воде). а — после 30-дневного содержания в пресной воде с pH = 6,9; б — после 30-дневного содержания в пресной воде с pH = 9,0; в — после 30-дневного содержания в пресной воде с pH = 5,0. * — $p < 0,01$ — по сравнению с контролем; ◇ — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем для 12 ч; ○ — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем для 24 ч; § — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем для 72 ч; # — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем для контроля группы 1

Fig. 1. Changes in osmolarity (mOsm/l, bars) and Na^+ concentration (mEq/l, lines) in the blood serum of juvenile rainbow trout of different groups during adaptation to hyperosmotic environment with a salinity of 15.3‰. Dashed lines: osmolarity — 493 mOsm/l, Na^+ — 190 mEq/l. The abscissa axis shows the duration of adaptation in hours. K is the control value (in freshwater). a — after 30 days of maintenance in freshwater with pH = 6.9; b — after 30 days of maintenance in freshwater with pH = 9.0; c — after 30 days of maintenance in freshwater with pH = 5.0. * — $p < 0.01$ compared with the control; ◇ — $p < 0.01$ compared with the value at 12 h; ○ — $p < 0.01$ compared with the value at 24 h; § — $p < 0.01$ compared with the value at 72 h; # — $p < 0.01$ compared with the value for control group 1

Табл. 1. Изменение активности Na^+/K^+ -АТФазы и активности суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз у молоди радужной форели различных групп в течение адаптации к гиперосмотической среде соленостью 15,3 ‰ (493 мосм/л)

Группы рыб и период воздействия гиперосмотической среды (час)	Активность Na^+/K^+ -АТФазы (мкМ Рi/мг белка/ч)		Активность суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз (мкМ Рi/мг белка/ч)	
	жабры	почки	жабры	почки
Группа 1 Контроль в пресной воде (рН = 6,9)	0,52 ± 0,08[7]	2,69 ± 0,46 ^G [6]	5,36 ± 0,12[7]	5,76 ± 1,96[6]
Адаптация к среде: S = 15,3 ‰ (493 мосм/л)				
12	0,47 ± 0,011[7]	2,96 ± 0,70[7]	3,37 ± 0,71*[7]	—
24	5,35 ± 0,85*[7]	3,25 ± 0,65[7]	10,63 ± 2,88*[7]	8,16 ± 0,11[6]
72	1,58 ± 0,39*[7]	2,79 ± 0,42[7]	5,81 ± 1,66[7]	6,43 ± 1,80[6]
144	0,76 ± 0,19[6]	1,11 ± 0,17**[7]	6,37 ± 2,15[6]	2,82 ± 0,55[6]
Группа 2 Контроль в пресной воде (рН = 9,0)	0,56 ± 0,06[8]	1,52 ± 0,19 ^{&G} [8]	1,66 ± 0,10* [8]	1,30 ± 0,08* [8]
Адаптация к среде: S = 15,3 ‰ (493 мосм/л)				
12	1,39 ± 0,31*[8]	1,47 ± 0,36[8]	12,76 ± 0,88*[8]	8,87 ± 0,53* ^G [8]
24	—	3,53 ± 0,66*[8]	13,38 ± 0,48*[7]	6,47 ± 0,53* ^G [8]
72	0,55 ± 0,13[7]	2,00 ± 0,29 ^G [7]	—	—
144				
216	1,28 ± 0,30*[8]	3,76 ± 0,94* ^G [8]	12,84 ± 0,84*[8]	9,18 ± 1,11 * ^G [8]
Группа 3 Контроль в пресной воде (рН = 5,0)	1,29 ± 0,32 ^{&} [7]	3,15 ± 0,44 ^{\$G} [6]	4,72 ± 1,96[7]	4,83 ± 2,79[6]
Адаптация к среде: S = 15,3 ‰ (493 мосм/л)				
12				
24	0,34 ± 0,08*[7]	3,21 ± 0,80 ^G [7]	3,32 ± 0,41[7]	3,77 ± 2,17[7]
72				
144				
216	2,44 ± 0,21*[6]	3,15 ± 0,78[6]	12,9 ± 2,63*[6]	6,28 ± 1,68[6]

Примечание: среднее ± SEM; различия достоверны: * — $p < 0,05$ — по сравнению с контролем в пресной воде для каждой группы, G — $p < 0,05$ — по сравнению с жабрами, # — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем для 24 ч, & — $p < 0,017$ — по сравнению с показателем для группы 1, \$ — $p < 0,017$ — по сравнению с показателем для группы 2; в квадратных скобках — количество рыб.

Table 1. Changes in Na⁺/K⁺-ATPase activity and the activity of the total fraction of ouabain-resistant ATPases in juvenile rainbow trout of different groups during adaptation to a hyperosmotic environment with a salinity of 15.3‰ (493 mosm/l)

Fish groups and period of exposure to hyperosmotic environment (hours)	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase activity (μM Pi/mg protein/h)		Activity of the total fraction of ouabain-resistant ATPases (μM Pi/mg protein/h)	
	gills	kidneys	gills	kidneys
Group 1 Control in freshwater (pH 6.9)	0.52 ± 0.08[7]	2.69 ± 0.46 ^G [6]	5.36 ± 0.12[7]	5.76 ± 1.96[6]
Adaptation to the environment: S = 15.3‰ (493 mOsm/L)				
12	0.47 ± 0.011[7]	2.96 ± 0.70[7]	3.37 ± 0.71*[7]	—
24	5.35 ± 0.85*[7]	3.25 ± 0.65[7]	10.63 ± 2.88*[7]	8.16 ± 0.11[6]
72	1.58 ± 0.39*[7]	2.79 ± 0.42[7]	5.81 ± 1.66[7]	6.43 ± 1.80[6]
144	0.76 ± 0.19[6]	1.11 ± 0.17*[7]	6.37 ± 2.15[6]	2.82 ± 0.55[6]
Group 2 Control in freshwater (pH 9.0)	0.56 ± 0.06[8]	1.52 ± 0.19 ^{&G} [8]	1.66 ± 0.10 ^{&} [8]	1.30 ± 0.08 ^{&} [8]
Adaptation to the environment S = 15.3‰ (493 mOsm/L)				
12	1.39 ± 0.31*[8]	1.47 ± 0.36[8]	12.76 ± 0.88*[8]	8.87 ± 0.53 ^G [8]
24	—	3.53 ± 0.66*[8]	13.38 ± 0.48*[7]	6.47 ± 0.53 ^G [8]
72	0.55 ± 0.13[7]	2.00 ± 0.29 ^G [7]	—	—
144				
216	1.28 ± 0.30*[8]	3.76 ± 0.94 ^G [8]	12.84 ± 0.84*[8]	9.18 ± 1.11 ^G [8]
Group 3 Control in freshwater (pH 5.0)	1.29 ± 0.32 ^{&} [7]	3.15 ± 0.44 ^{\$G} [6]	4.72 ± 1.96[7]	4.83 ± 2.79[6]
Adaptation to the environment: S = 15.3‰ (493 mOsm/L)				
12				
24	0.34 ± 0.08*[7]	3.21 ± 0.80 ^G [7]	3.32 ± 0.41[7]	3.77 ± 2.17[7]
72				
144				
216	2.44 ± 0.21*[6]	3.15 ± 0.78[6]	12.9 ± 2.63*[6]	6.28 ± 1.68[6]

Note: mean ± SEM; differences are significant: * — p < 0.05 compared to the freshwater control for each group, G — p < 0.05 compared to gills, # — p < 0.01 compared to the 24 h value, & — p < 0.017 compared to the value for group 1, \$ — p < 0.017 compared to the value for group 2; the number of fish is given in square brackets.

оставаясь выше исходного значения на 11% и 4% соответственно.

Перевод в искусственную морскую воду рыб, предварительно содержащихся в кислой пресной воде (группа 3), был сопряжен с повышением ($p < 0,05$) в первые 24 ч осмолярности и концентрации Na^+ в сыворотке крови на 33% и 23% соответственно (рис. 1с). Далее эти показатели в течение всего опыта оставались на достигнутом уровне, ниже осмолярности среды на 40% и ниже концентрации Na^+ в среде на 12%. В конце опыта и осмолярность, и концентрация Na^+ в сыворотке крови превышали показатели этой же группы в пресной воде на 30%.

Na^+/K^+ -АТФазная активность в жабрах молоди форели группы 1 через 24 ч после перевода в искусственную морскую воду увеличилась в 10 раз, после чего начала снижаться и к концу опыта достигла значений, наблюдаемых при обитании рыб в пресной воде (табл. 1). Активность суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз в жабрах увеличилась через 24 ч после перевода рыб группы 1 в искусственную морскую воду, но к концу опыта этот показатель снизился до значений, наблюдаемых у группы 1 в пресной воде. В почках активности всех исследованных транспортных АТФаз к концу опыта уменьшились в два раза, по сравнению с исходными значениями, наблюдаемыми у молоди форели, содержащейся в нейтральной пресной среде (табл. 1).

У рыб группы 2 активность Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах через 12 ч пребывания в морской воде достоверно увеличилась в два раза, а через 72 ч уменьшилась до уровня, наблюдаемого у этих рыб в пресной воде. К концу опыта (216 ч) этот показатель опять увеличился (табл. 1). Сходная динамика активности Na^+/K^+ -АТФазы наблюдалась в почках этих рыб: через 24 ч после перевода в искусственную морскую воду активность Na^+/K^+ -АТФазы в почках увеличилась в два раза, затем снизилась через 72 ч, а к концу опыта вновь увеличилась, в два раза превышая активность этого фермента в почках рыб, содержащихся в пресной щелочной воде. Активности суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз в жабрах и почках после перевода рыб группы 2 в морскую воду увеличились примерно в 10 раз и оставались на высоком уровне до конца опыта.

У рыб из группы 3 через 24 ч после перевода в морскую воду активность Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах снизилась в четыре раза, но к концу опыта, через 216 ч содержания в искусственной морской воде, активность фермента в два раза превысила исходное значение, наблюдаемое

у форели при содержании в кислой пресной среде (табл. 1). Одновременно в жабрах к концу опыта в три раза возросла активность суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз. В почках на протяжении всего опыта активность всех транспортных АТФаз не менялась.

Обсуждение

В пресноводных условиях работа осморегуляторной системы костистых рыб направлена на предотвращение гипергидратации организма и сохранение осмотического и ионного гомеостаза внутренней среды (Evans 2008; Griffith 2017). По результатам наших исследований у молоди радужной форели, содержащейся в пресной воде $\text{pH} = 6,9$, активность Na^+/K^+ -АТФазы в почках выше, чем в жабрах, как и у других видов рыб в пресноводных условиях (Krayushkina et al. 2006). Высокая активность фермента в почках, вероятно, обусловлена активной реабсорбцией ионов в почечных канальцах (Natochin 1996). После содержания в нейтральной пресной воде ($\text{pH} = 6,9$) молодь радужной форели адаптируется к искусственной морской воде соленостью 15,3 ‰ (493 мОсм/л) в течение трех суток, демонстрируя характерную для солевой адаптации двухфазную динамику (Krayushkina 1983) осмолярности и концентрации Na^+ сыворотки крови (рис. 1а).

Повышение осмолярности и концентрации Na^+ в сыворотке крови наблюдалось через 12 ч после перевода рыб группы 1 в искусственную морскую воду (1-я фаза адаптации). Начало уменьшения этих параметров через 24 ч опыта (начало 2-й фазы адаптации) совпало с увеличением в это время активности исследованных в нашем опыте транспортных АТФаз в жабрах (табл. 1). В почках к концу опыта было обнаружено достоверное снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы, что согласуется с данными литературы о снижении активности этого фермента в почках рыб в связи с изменением типа регуляции (Natochin 1996). Одновременно была обнаружена тенденция к снижению активности убаинрезистентных АТФаз в почках (табл. 1). Таким образом, молодь форели из группы 1 меняет гиперосмотический тип осморегуляции на гипоосмотический через трое суток адаптации к искусственной морской воде.

Как показали результаты наших исследований, защелачивание пресной воды ($\text{pH} = 9,0$) не повлияло на уровень осмолярности сыворотки крови рыб, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями (Li et al. 2024). По нашим данным, уровень Na^+

в сыворотке крови у рыб из нейтральной и щелочной пресной воды не отличается. Активность Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах у рыб группы 2 на 30-й день экспозиции в щелочной пресной воде не отличается от показателей рыб группы 1. Однако, по сравнению с молодью форели из нейтральной среды, у особей, содержащихся в щелочной пресной воде, было обнаружено снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы в почках и суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз в жабрах и почках (табл. 1). Причинами такого снижения убаинрезистентной АТФазной активности может быть влияние повышенного содержания OH^- ионов в воде (Geng et al. 2016), а также изменение фосфолипидного состава клеточных мембран в жабрах и почках при защелачивании среды (Bystriansky, Ballantyne 2007; Lança et al. 2015).

Адаптация к гиперосмотической среде рыб из группы 2 также представляет собой двухфазный процесс (рис. 1b). Однако, хотя первая фаза этого процесса (повышение осмолярности и концентрации Na^+ в сыворотке крови) наблюдается через 12 ч после перевода рыб в морскую воду, но во второй фазе даже к концу опыта эти показатели не достигли исходных значений, было обнаружено только снижение их, по сравнению с 72 ч опыта. Возможно, одной из причин затрудненной адаптации рыб группы 2 к гиперосмотической среде является нарушение процессов, направленных на увеличение количества хлоридных клеток в жаберном эпителии и переход их в экскреторное состояние. Активности Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах и в почках после перевода рыб из щелочной пресной воды в искусственную морскую воду в течение опыта постоянно изменяются (табл. 1).

К концу опыта активность Na/K -АТФазы в жабрах и почках была в два раза выше, чем у рыб этой группы в пресной воде. Это свидетельствует о том, что в почках продолжает сохраняться высокий уровень сорбции ионов из мочи, результатом чего может быть высокое содержание ионов в сыворотке крови и трудность их выведения при пониженной активности Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах. Для сравнения, у рыб из группы 1 активность Na^+/K^+ -АТФазы в жабрах увеличивается в 10 раз через 24 ч после перевода в морскую воду, а в почках ее активность не превышает контрольные значения на протяжении всего опыта и снижается через 144 ч в 2,5 раза. Одновременно убаинрезистентная АТФазная активность в жабрах и почках рыб из группы 2 повышается уже через 12 ч после перевода молоди в искусственную морскую воду (в 7,5 раз, по сравнению с уровнем фермента-

тивной активности при содержании рыб в щелочной пресной воде) и держится на этом уровне на протяжении экспозиции рыб в гиперосмотической среде.

Известно (Lewy et al. 1973), что Na^+/K^+ -АТФаза, участвует в переносе только 40% всего транспортируемого Na^+ . В остальных случаях Na^+ транспортируется как элемент, сопутствующий переносу других ионов. По-видимому, резкое увеличение активности суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз может быть одной из причин регуляции этими рыбами осмолярности и концентрации Na^+ внутренней среды при переносе рыб группы 2 в искусственную морскую воду. В то же время компенсаторная работа суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз на протяжении всего опыта высокоактивна, но не продуктивна. По-видимому, при переходе рыб группы 2 на гипоосмотический тип регуляции в искусственной морской среде происходит дискоординация в работе транспортных АТФаз в жабрах и почках.

Данные наших опытов показали, что при закислении пресной среды обитания ($\text{pH} = 5,0$) осмолярность и концентрация Na^+ в сыворотке крови уменьшаются. Вероятно, это происходит вследствие вымывания ионов Ca^{2+} и увеличения проницаемости контактов между клетками, что приводит к свободному выходу ионов во внешнюю среду по градиенту концентрации (Breves, Shaughnessy 2024; Matey 1996). Одновременно у этих рыб наблюдается высокая активность Na^+/K^+ -АТФазы не только в почках, но и в жабрах (табл. 1), что соотносится с фактом увеличения количества хлоридных клеток жабр для повышения сорбционной способности при закислении среды обитания и для регулирования кислотно-щелочного равновесия (Evans 2008; Wood, Eom 2021). Как показали наши опыты, убаинрезистентная АТФазная активность в жабрах и почках не снижается при закислении среды обитания, что может демонстрировать способность к сопротивлению потери ионов в организме (Gonzalez et al. 2002). Осмолярность и концентрации ионов в крови исследуемых рыб уменьшаются, но остаются в допустимых границах жизнеспособности (рис. 1c).

После перевода молоди форели в искусственную морскую воду в целях поддержания водного баланса рыбы начинают заглатывать морскую воду, насыщенную одновалентными и двухвалентными ионами. Прекращается утечка ионов и начинается их восполнение. Одновременно, вероятно, начинает восстанавливаться структура плотных межклеточных контактов. Прекращается утечка ионов и начинается их

восполнение. В результате осмолярность и концентрация Na^+ в крови исследуемых рыб повышаются. Однако критического значения, необходимого для включения механизмов гипоосмотической регуляции при обитании в морской среде, концентрация Na^+ в сыворотке крови этой группы достигает только к концу опыта, через 216 ч после перевода в искусственную морскую воду. В то же время у особей из группы 1 критический пик концентрации Na^+ (170 мэкв/л) наблюдается уже через 12 ч после перевода в морскую воду. У рыб из группы 3 к концу опыта мы также наблюдали резкое повышение активностей Na^+/K^+ -АТФазы и суммарной фракции убаинрезистентных АТФаз в жабрах этих рыб. Возможно, что предварительное содержание рыб в кислой среде с дальнейшим переводом в морскую воду отодвинуло на восемь суток процесс смены гиперосмотического на гипоосмотический тип регуляции внутренней среды.

Как показали наши опыты, при защелачивании среды снижение общей активности транспортных ферментов не влияет на способность молоди радужной форели регулировать осмолярность и ионный состав внутренней среды в пресноводных условиях и сохранять жизнеспособность на границе зоны толерантности, что согласуется с результатами, полученными другими исследователями (Li et al. 2024). Существует множество видов, обитающих в естественных пресноводных щелочных водоемах, и есть интерес к товарному выращиванию рыбы в хозяйствах с использованием пресных водоемов различного солевого состава и щелочности (Li et al. 2024; Wang et al. 2024; Zhou et al. 2023).

Для развития прудовых рыбных хозяйств с использованием таких водоемов это может иметь большое практическое значение. Однако снижение общей активности транспортных ферментов, вероятно вследствие деструктивных изменений клеточных мембран, не позволяет этим рыбам полноценно адаптироваться к искусственной морской воде. Нарушение осморегуляторных механизмов у форели, содержащейся в пресной щелочной среде, происходит, возможно, вследствие деструктивных изменений клеточных мембран (Geng et al. 2016; Lança et al. 2015), что серьезно ухудшает осморегуляторные способности рыб и не позволяет им полноценно адаптироваться к искусственной морской воде.

Опасность закисления пресной среды связана с потерей ионов при гипергидратации организма. В результате нарушения механизмов осмо- и ионорегуляции происходит увеличение на жаберных лепестках популяции хлоридных

клеток, необходимых для регулирования ионного и кислотно-щелочного равновесия в организме, что влечет за собой снижение респираторной функции жабр (Wood, Eom 2021). Однако способности к осморегуляции в гипертонической среде сохраняются, так как при переводе рыб в искусственную морскую среду происходит естественное устранение причин нарушения плотности межклеточных контактов и недостатка ионов. По-видимому, сохранение структуры клеточных мембран обуславливает нормальную функциональную активность транспортных ферментов, и в первую очередь Na^+/K^+ -АТФазы. Следовательно, сохраняется возможность перехода на гипоосмотический тип регуляции, хотя и за более продолжительный период времени.

Таким образом, закисление и защелачивание пресноводной среды обитания оказывает патологическое влияние на способность молоди форели к осморегуляции в пресной воде и на ее последующую адаптацию в гиперосмотической среде, однако механизмы и последствия этого влияния различаются в пресной воде с низким и высоким рН.

Выводы

1. Содержание молоди форели в кислой пресной среде (рН = 5,0) значительно, но обратимо нарушает осмотическую и ионную регуляцию.
2. Сохранение функциональной активности транспортных ферментов, в первую очередь Na^+/K^+ -АТФазы, у рыб, содержащихся в пресной воде при рН = 5,0, позволяет им в гиперосмотической среде после восстановительного периода переходить на гипоосмотический тип регуляции.
3. Содержание молоди форели в щелочной среде (рН = 9,0) не влияет на осмотическую и ионную регуляцию в пресной воде.
4. На фоне снижения активности транспортных ферментов в жабрах и почках молоди форели, содержащейся в щелочной пресной воде, после перевода рыб в гиперосмотическую среду, в пределах экспозиции нашего опыта, было обнаружено ухудшение их осморегуляции.

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 исследований с использованием животных согласно требованиям и рекомендациям государственного стандарта Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», «Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EU».

Ethics Approval

The work was carried out in accordance with international principles for research using animals in accordance with the requirements and recommendations of state standard R-33044-2014 Principles of Good Laboratory Practice, and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council.

Вклад авторов

а. Семенова Ольга Геннадьевна — сбор и обработка данных, написание рукописи, редактирование рукописи;

б. Вьюшина Анна Вадимовна — сбор и обработка данных, написание рукописи, редактирование рукописи;

в. [Краюшкина Людмила Сергеевна] — идея работы и планирование эксперимента, сбор и обработка данных.

Author Contributions

a. Olga G. Semenova — study conception and design, data acquisition and analysis, drafting and critical revision of the manuscript;

b. Anna V. Vyushina — study conception and design, data acquisition and analysis, drafting and critical revision of the manuscript;

c. [Lyudmila S. Krayushkina] — conception and design of the study, acquisition and analysis of data.

References

- Allmon, E. B., Esbaugh, A. J. (2017) Carbon dioxide induced plasticity of branchial acid-base pathways in an estuarine teleost. *Scientific Reports*, vol. 7, article 45680. <https://doi.org/10.1038/srep45680> (In English)
- Bahmet, I. N., Kuchko, T. Yu., Kuchko, Ya. A. (2017) The features of rainbow trout (*Parasalmo mykiss*) farming in the White Sea conditions. *Proceedings of Petrozavodsk State University*, no. 6 (167), pp. 62–66. (In Russian)
- Breves, J. P., Shaughnessy, C. A. (2024) Endocrine control of gill ionocyte function in euryhaline fishes. *Journal of Comparative Physiology B*, vol. 194, no. 5, pp. 663–684. <https://doi.org/10.1007/s00360-024-01555-3> (In English)
- Bystriansky, J. S., Ballantyne, J. S. (2007) Gill Na⁺-K⁺-ATPase activity correlates with basolateral membrane lipid composition in seawater but not freshwater-acclimated Arctic char (*Salvelinus alpinus*). *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 292, no. 2, pp. R1043–R1051. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00189.2005> (In English)
- Chang, Y. M., Zhao, X. F., Liew, H. J. et al. (2021) Effects of bicarbonate stress on serum ions and gill transporters in alkali and freshwater forms of Amur ide. (*Leuciscus waleckii*). *Frontiers in Physiology Section Aquatic Physiology*, vol. 12, article 676096. <http://doi.org/10.3389/fphys.2021.676096> (In English)
- Esbaugh, A. J., Cutler, B. (2016) Intestinal Na⁺, K⁺, 2Cl cotransporter 2 plays a crucial role in hyperosmotic transitions of a euryhaline teleost. *Physiological Reports*, vol. 4, no. 22, article e13028. <https://doi.org/10.14814/phy2.13028> (In English)
- Evans, D. H. (2008) Teleost fish osmoregulation: what have we learned since August Krogh, Homer Smith, and Ancel Keys. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 295, no. 2, pp. R704–R713. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90337.2008> (In English)
- Geng, L., Tong, C., Jiang, H., Xu, W. (2016) Effect of salinity and alkalinity on *Luciobarbus capito* gill Na⁺/K⁺-ATFase enzyme activity, plasma ion concentration, and osmotic pressure. *Biomed Research International*, vol. 2016, article 4605839. <https://doi.org/10.1155/2016/4605839> (In English)
- Gonzalez, R. J., Wilson, R. W., Wood, C. M. et al. (2002) Diverse strategies for ion regulation in fish collected from the ion-poor, acidic Rio Negro. *Ecological and Evolutionary Physiology*, vol. 75, no. 1, pp. 37–47. <https://doi.org/10.1086/339216> (In English)
- Griffith, M. B. (2017) Toxicological perspective on the osmoregulation and ionoregulation physiology of major ions by freshwater animals: Teleost fish, crustacea, aquatic insects, and mollusca. *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 36, no. 3, pp. 576–600. <https://doi.org/10.1002/etc.3676> (In English)
- Hyodo, S., Kakumura, K., Takagi, W. et al (2014) Morphological and functional characteristics of the kidney of cartilaginous fishes: With special reference to urea reabsorption. *American journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 307, no. 12, pp. R1381–R1395. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00033.2014> (In English)

- Inokuchi, M., Hiroi, J., Kaneko, T. (2022) Why can Mozambique tilapia acclimate to both freshwater and seawater? Insights from the plasticity of ionocyte functions in the euryhaline teleost. *Frontiers in Physiology Section Aquatic Physiology*, vol. 13, article 914277. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.914277> (In English)
- Krayushkina, L. S. (1983) Development of the osmoregulatory function in early salmonid ontogenesis. In: *Biological foundations of salmon farming development in waters of Soviet Union*. Moscow: Nauka Publ., pp. 56–72. (In Russian)
- Krayushkina, L. S., Semenova, O. G., Vyushina, A. V. (2006) Level of serum cortisol and Na⁺/K⁺-ATPase activity of gills and kidneys in different acipenserids. *Journal of Applied Ichthyology*, vol. 22, pp. 182–187. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0426.2007.00948.x> (In English)
- Kwong, R. W. M., Kumai, Y., Perry, S. F. (2014) The physiology of fish at low pH: The zebrafish as a model system. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 217, no. 5, pp. 651–662. <https://doi.org/10.1242/jeb.091603> (In English)
- Lança, M. J., Machado, M., Ferreira, A. F. et al. (2015) Structural lipid changes and Na⁺/K⁺-ATPase activity of gill cells' basolateral membranes during saltwater acclimation in sea lamprey (*Petromyzon marinus*, L.) juveniles. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 189, pp. 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.07.018> (In English)
- Lee, S. Y., Lee, H. J., Kim, Y. K. (2020) Comparative transcriptome profiling of selected osmotic regulatory proteins in the gill during seawater acclimation of chum salmon (*Oncorhynchus keta*) fry. *Scientific Reports*, vol. 10, article 1987. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58915-6> (In English)
- Lewy, P. R., Quintanilla, A., Levin, N. W. et al (1973) Renal energy metabolism and sodium reabsorption. *Annual Review of Medicine*, vol. 24, pp. 365–384. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.24.020173.002053> (In English)
- Li, L., Luo, W., Chen, P. et al. (2024) Study on the physiological responses and tolerance mechanisms to subchronic carbonate alkalinity exposure in the gills of *Paramisgurnus dabryanus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 287, article 117319. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117319> (In English)
- Marshall, W. S. (2002) Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺ and Zn²⁺ transport by fish gills: Retrospective review and prospective synthesis. *Journal of Experimental Zoology*, vol. 293, no. 3, pp. 264–283. <http://doi.org/10.1002/jez.10127> (In English)
- Matey, M. E. (1996) *Gills of freshwater bony fishes: Morphofunctional organization, adaptation, evolution*. Saint Petersburg: Nauka Publ., 204 p. (In Russian)
- Natochin, Y. V. (1996) Evolutionary aspects of renal function. *Kidney International*, vol. 49, no. 6, pp. 1539–1542. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.220> (In English)
- Nieminen, M., Korhonen, I., Latinen, M. (1982) Effects of pH on the gill ATPase activity and blood composition of whitefish (*Coregonus peled*) and trout (*Salmo trutta fario*). *Comparative Biochemistry and Physiology. A, Comparative Physiology*, vol. 72, no. 4, pp. 637–642. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(82\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0300-9629(82)90141-4) (In English)
- Nobata, S., Iino, Y., Kawakami, N. et al. (2022) Significance of sea entry pathway of chum salmon *Oncorhynchus keta* fry, inferred from the differential expressions of Na⁺/K⁺-ATPase α -subunit genes in the gills. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 269, article 111224. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.111224> (In English)
- Perry, S. F., Shahsavarani, A., Georgalis, T. et al. (2003) Channels, pumps, and exchangers in the gill and kidney of freshwater fishes: Their role in ionic and acid-base regulation. *Journal of Experimental Zoology Part A: Comparative Experimental Biology*, vol. 300, no. 1, pp. 53–62. <https://doi.org/10.1002/jez.a.10309> (In English)
- Sardet, C., Pisam, M., Maetz, J. (1979) The surface epithelium of teleostean fish gills. Cellular and junctional adaptations of the chloride cell in relation to salt adaptation. *The Journal of Cell Biology*, vol. 80, no. 1, pp. 96–117. <https://doi.org/10.1083/jcb.80.1.96> (In English)
- Seale, A. P., Breves, J. P. (2022) Endocrine and osmoregulatory responses to tidally-changing salinities in fishes. *General and Comparative Endocrinology*, vol. 326, article 114071. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2022.114071> (In English)
- Takei, Y. (2021) The digestive tract as an essential organ for water acquisition in marine teleosts: Lessons from euryhaline eels. *Zoological Letters*, vol. 7, no. 1, article 10. <https://doi.org/10.1186/s40851-021-00175-x> (In English)
- Takvam, M., Wood, C. M., Kryvi, H. et al. (2021) Ion transporters and osmoregulation in the kidney of teleost fishes as a function of salinity. *Frontiers in Physiology Section Aquatic Physiology*, vol. 12, article 664588. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.664588> (In English)
- Wang, M., Yan, Y., Liu, W. et al (2024) Proline metabolism is essential for alkaline adaptation of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Journal of Animal Science and Biotechnology*, vol. 15, article 142. <https://doi.org/10.1186/s40104-024-01100-w> (In English)
- Wen, J., Chen, S.-L., Xu, W.-Y. et al. (2023) Effects of high NaHCO₃ alkalinity on growth, tissue structure, digestive enzyme activity, and gut microflora of grass carp juvenile. *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 30, pp. 85223–85236. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-28083-x> (In English)
- Wendelaar-Bonga, S. E. (1997) The stress response in fish. *Physiological Reviews*, vol. 77, no. 3, pp. 591–625. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.3.591> (In English)
- Wong, M. K., Nobata, S., Hyodo, S. (2019) Enhanced osmoregulatory ability marks the smoltification period in developing chum salmon (*Oncorhynchus keta*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 238, article 110565. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.110565> (In English)

- Wong, M. K., Pipil, S., Ozaki, H. et al. (2016) Flexible selection of diversified Na⁺/K⁺-ATPase α-subunit isoforms for osmoregulation in teleosts. *Zoological Letters*, vol. 2, article 15. <https://doi.org/10.1186/s40851-016-0050-7> (In English)
- Wong, M. K., Tsuneoka, Y., Tsukada, T. (2023) Subcellular localization of Na⁺/K⁺-ATPase isoforms resolved by *in situ* hybridization chain reaction in the gill of chum salmon at freshwater and seawater. *Fish Physiology and Biochemistry*, vol. 49, pp. 751–767. <https://doi.org/10.1007/s10695-023-01212-6> (In English)
- Wood, C. M., Eom, J. (2021) The osmorepiratory compromise in the fish gill. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 254, article 110895. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.110895> (In English)
- Zaugg, W. S. A. (1982) A simplified preparation for adenosine triphosphatase determination in gill tissue. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, vol. 39, pp. 215–217. <https://doi.org/10.1139/f82-027> (In English)
- Zhou, Z., Yang, J., Lv, H. et al. (2023) The adaptive evolution of *Leuciscus waleckii* in lake Dali Nur and convergent evolution of Cypriniformes fishes inhabiting extremely alkaline environments. *Genome Biology and Evolution*, vol. 15, no. 5, article evad082. <https://doi.org/10.1093/gbe/evad082> (In English)
- Zhu, H., Liu, Z., Gao, F. et al. (2018) Characterization and expression of Na⁺/K⁺-ATPase in gills and kidneys of the teleost fish *Oreochromis mossambicus*, *Oreochromis urelepis hornorum* and their hybrids in response to salinity challenge. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 224, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.05.017> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.181+612.172+796.92

EDN RTRGLQ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-267-288>

Динамика 15 показателей variability сердечного ритма элитного лыжника-гонщика в процессе семимесячного периода детренированности

Д. А. Катаев¹, В. И. Циркин², А. Н. Трухин³, С. И. Трухина^{✉3}

¹ Кировское областное государственное автономное учреждение дополнительного образования «Спортивная школа олимпийского резерва «Перекоп», 610011, Россия, Киров, ул. Свердлова, д. 1а
² Казанский государственный медицинский университет, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
³ Кировский государственный медицинский университет, 610998, Россия, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Сведения об авторах

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

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

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

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

Для цитирования: Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2026) Динамика 15 показателей variability сердечного ритма элитного лыжника-гонщика в процессе семимесячного периода детренированности. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 267–288. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-267-288> EDN RTRGLQ

Получена 24 ноября 2025; прошла рецензирование 27 декабря 2025; принята 14 января 2026.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Д. А. Катаев, В. И. Циркин, А. Н. Трухин, С. И. Трухина (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY 4.0](#).

Аннотация. Регистрация variability сердечного ритма (BCP) в условиях клиностаза выявила, что у элитного лыжника К. Д. по прошествии семи месяцев с момента вынужденного полного прекращения всех тренировочных нагрузок медианы 10 показателей (из 15) клино-BCP (TP, AMHF, HF%, AMVLF, AMLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN и MxDMn) статистически значимо снижаются до уровня, характерного для спортсменов, а медианы трех показателей (VLF%, ЧСС, SI) возрастают, и лишь медианы двух показателей (LF%, AMLF/AMHF) не меняются. За этот же период 11 показателей орто-BCP снижаются до уровня, характерного для спортсменов (TP, AMHF, HF%, AMVLF, VLF%, AMLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN и MxDMn), а медианы четырех показателей (LF%, AMLF/AMHF, ЧСС и SI) возрастают. Для изменения показателей клино- и орто-BCP характерна гетерохрония. Первые статистически значимые изменения медиан показателей BCP наблюдаются уже спустя месяц после прекращения тренировочных нагрузок, и они усиливаются постепенно, достигая плато через два-пять месяцев. Прекращение тренировочных нагрузок сопровождалось снижением активности симпатического отдела (СО) автономной нервной системы (АНС), и особенно снижением активности парасимпатического отдела (ПО) АНС, в том числе, вероятно, снижением синтеза нелейроного ацетилхолина (НН-АХ), наличие которого, однако, даже после семи месяцев прекращения тренировок еще имеется у К. Д., хотя его уровень существенно снижен. Итак, если на становление спортивной брадикардии, как общеизвестно, требуются многолетние тренировочные нагрузки аэробного характера, то для ее регресса достаточен сравнительно короткий промежуток времени, судя по данным элитного лыжника К. Д., — не более семи месяцев при полном отсутствии тренировок на выносливость.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, клиностаз, активный ортостаз, лыжники-гонщики, автономная нервная система, парасимпатический и симпатический отделы, нелейроный ацетилхолин, регресс спортивной брадикардии

Dynamics of 15 heart rate variability parameters in an elite cross-country skier during 7-month detraining

D. A. Kataev¹, V. I. Tsirkin², A. N. Trukhin³, S. I. Trukhina^{✉3}

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

² Kazan State Medical University, 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia

³ Kirov State Medical University, 112 Karla Marksa Str., Kirov 610998, Russia

Authors

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

Viktor I. Tsirkin, SPIN: [5385-0236](#), ORCID: [0000-0003-3467-3919](#), e-mail: esbartsirkin@list.ru

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

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

For citation: Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2026) Dynamics of 15 heart rate variability parameters in an elite cross-country skier during 7-month detraining. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 267–288. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-267-288> EDN RTRGLQ

Received 24 November 2025; reviewed 27 December 2025; accepted 14 January 2026.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © D. A. Kataev, V. I. Tsirkin, A. N. Trukhin, S. I. Trukhina (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Recording of heart rate variability (HRV) under clinostatic conditions revealed that in elite skier K. D., 7 months after the forced complete cessation of all training, the medians of 10 put of 15 clino-HRV parameters (TP, APHF, HF%, APVLE, APLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN and MxDMn) decreased statistically significantly to the level characteristic of non-athletes, the medians of 3 parameters (VLF%, HR, SI) increase, and the medians of only 2 parameters (LF%, APLF/APHF) remained unchanged. Over the same period, 11 ortho-HRV parameters decreased to the level typical of non-athletes (TP, APHF, HF%, APVLE, VLF%, APLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN and MxDMn), and the medians of 4 parameters (LF%, APLF/APHF, HR and SI) increased. Changes in clino- and ortho-HRV parameters are characterized by heterochrony. The first statistically significant changes in the medians of HRV parameters were observed as early as one month after the cessation of all training and increased gradually, reaching a plateau after 2–5 months. The cessation of training was accompanied by a decrease in the activity of the sympathetic division (SD) of the autonomic nervous system (ANS) and, in particular, a decrease in the activity of the parasympathetic division (PD) of the ANS, including, presumably, a decrease in the synthesis of non-neuronal acetylcholine (NN-ACh), the presence of which, however, was still detectable in K. D. even after 7 months without training, although at a significantly reduced level. Thus, whereas the development of sports bradycardia, as is well known, requires many years of aerobic training, a relatively short period of time is sufficient for its regression — judging by the data from elite skier K. D., no more than 7 months in the complete absence of endurance training.

Keywords: heart rate variability, clinostasis, active orthostasis, cross-country skiers, autonomic nervous system, parasympathetic and sympathetic divisions, non-neuronal acetylcholine, regression of sports bradycardia

Введение

Анализируя величины показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у восьми элитных лыжников мужской сборной Республики Татарстан (далее — ЭЛРТ), среди которых был и К. Д., мы обратили внимание на то, что величины показателей ВСР, отражающие влияние парасимпатического отдела (ПО) автономной нервной системы (АНС) в условиях клиностаза (далее — клино-ВСР) и в условиях

активного ортостаза (орто-ВСР), были статистически значимо выше, чем у 11 лыжников-перворазрядников юношеской сборной команды Республики Татарстан (далее — ЮЛРТ), а также, судя по данным литературы, выше, чем у элитных спортсменов тех видов спорта, которые не требуют высокой аэробной выносливости. Эти наши данные частично опубликованы (Катаев и др. 2023, 2025a, 2025b, 2025c; Kataev et al. 2024), а часть из них будет изложена ниже в разделе «Результаты исследования».

С учетом данных литературы (Braczko et al. 2024; Kakinuma 2021; Oikawa et al. 2021) о способности кардиомиоцитов человека и животных синтезировать ненейрональный ацетилхолин (НН-АХ), который в сердце выполняет антиапоптотическую, противовоспалительную и антиоксидантную защиту, мы предположили, что выявляемые различия являются следствием не только высокой активности ПО АНС у элитных лыжников, но и результатом синтеза НН-АХ, интенсивность которого постепенно возрастает в процессе многолетних непрерывных тренировок на выносливость, что в итоге приводит к формированию спортивной брадикардии (Катаев и др. 2023, 2025a, 2025b, 2025c; Kataev et al. 2024).

В конце марта 2024 г. элитный лыжник К. Д. на одной из тренировок получил травму (повреждение суставной губы левого тазобедренного сустава и сухожилий приводящих мышц левого бедра), в связи с чем был вынужден полностью прекратить тренировки, сохраняя при этом бытовую активность. После оперативной реабилитации К. Д. в ноябре 2024 г. вновь приступил к тренировкам. При этом на протяжении всех семи месяцев К. Д. периодически регистрировал ВСР в условиях клиностаза и активного ортостаза, используя интервалокардиограф «ВНС-Микро» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново), т. е. той же марки, что применялся при исследовании ЭЛРТ и ЮЛРТ.

С учетом малочисленности сведений о характере изменения показателей ВСР в условиях детренированности у элитных спортсменов, тренирующихся на выносливость (Pereira et al. 2016), и того обстоятельства, что у К. Д. до момента травмы периодически оценивалась ВСР, результаты чего отражены в ряде статей (Катаев и др. 2023, 2025a, 2025b, 2025c; Kataev et al. 2024), в работе была поставлена цель: оценить динамику 15 показателей ВСР у К. Д. на протяжении семимесячного периода отсутствия тренировок на выносливость. При этом в рамках нашей гипотезы о влиянии кардиального НН-АХ на показатели ВСР у элитных лыжников была поставлена задача сравнить показатели ВСР, регистрируемые у К. Д. в конце этого периода, с величинами соответствующих показателей ВСР у ЭЛРТ, ЮЛРТ (по нашим данным) других спортсменов и неспортсменов (по данным литературы) и тем самым ответить на вопрос — сохранился ли к концу семимесячного безтренировочного периода у элитного лыжника синтез НН-АХ и осталось ли его влияние на показатели ВСР.

Отметим, что в литературе активно обсуждается вопрос о влиянии прекращения тренировок элитными спортсменами (велосипедистами-шоссейниками, бегунами-марафонцами, пловцами) на их физическую работоспособность. В частности, известно несколько обзорных работ по этому вопросу (Massarotto et al. 2024; Morrison et al. 2023; Mujika, Padilla 2001; Obel, Davidson 2005), в которых анализируются данные, полученные главным образом в 1980–1990-е гг.

Согласно ряду работ (Massarotto et al. 2024; Mujika, Padilla 2001), перерывы в тренировках элитных спортсменов могут быть планируемые и непланируемые (например, из-за травм или болезни), кратковременные и длительные. Этот период получил различные названия, а именно: период детренированности, период дезадаптации, период декондиции и регресс выносливости. Он может протекать при частичном или полном прекращении нагрузок, а с психологической точки зрения спортсмены могут по-разному относиться к факту вынужденного прекращения нагрузок, что зависит от целей занятий спортом и наличия сформированной зависимости от нагрузок (Antunes et al. 2016; Landolfi 2012; Massarotto et al. 2024). Как правило, исследование влияния прекращения нагрузок на организм спортсмена затрагивает первые 15 недель, при этом уже в первую неделю происходит выраженное изменение ряда показателей, отражающее снижение выносливости (Mujika, Padilla 2001; Massarotto et al. 2024).

Наиболее детально процесс детренированности элитных спортсменов, тренирующих выносливость, обсужден рядом специалистов. В частности, доказано, что полное прекращение тренировок вызывает быстрое снижение максимального потребления кислорода (МПК), которое, однако, остается выше, чем у неспортсменов (Mujika, Padilla 2001). Например, по данным ряда авторов (Martin et al. 1986), трех — восьминедельное прерывание тренировок у высокотренированных спортсменов снижает МПК на 20%. По другим данным (Coyle et al. 1984), при 84-дневном прекращении тренировок МПК на 21 день этого периода снижалось на 7%, на 56 суток — на 16%, после чего стабилизировалось на этом уровне, который на 17,3% выше, чем у неспортсменов.

Помимо снижения МПК, уменьшается объем циркулирующей крови (на 5–12%) и объем плазмы крови (Chen et al. 2022; Mujika, Padilla 2001), падает (на 12–20%) систолический объем крови при выполнении субмаксимальной тестовой нагрузки (Chen et al. 2022; Mujika, Padilla 2001). В ответ на тестирующую нагрузку

субмаксимальной мощности возрастает ЧСС, но снижается минутный объем крови (МОК) и максимальная вентиляция легких (МВЛ) (Mujika, Padilla 2001).

Многие авторы отмечают снижение массы левого желудочка сердца, особенно выраженное в первые три недели безтренировочного периода, достигающее уровня неспортсменов; при этом показано, что таковое снижение тем больше, чем длительнее период отсутствия тренировок (D'Ascenzi et al. 2015; Massarotto et al. 2024; Mujika, Padilla 2001; Petek et al. 2022). Кроме того, прекращение тренировок сопровождается ростом (на 8%) общего периферического сопротивления, которое сохраняется повышенным в течение 9–12 недель и вызывает рост артериального давления (Martin et al. 1986; Mujika, Padilla 2001); снижается выносливость, судя по уменьшению времени тренировки до изнеможения и по снижению спортивных результатов (Mujika, Padilla 2001).

Относительно характера изменений variability сердечного ритма (ВСР) у элитных спортсменов, тренирующихся на выносливость, известна работа (Pereira et al. 2016), в которой показано, что четырёхнедельное прекращение тренировок (в качестве отдыха) у 18 элитных бегунов-стайеров сопровождается снижением ВСР, что указывает на уменьшение влияния ПО АНС на работу сердца. Кроме того, было установлено, что уже в первые недели прекращения тренировок у спортсменов происходят существенные метаболические изменения. В частности, у них увеличивается потребление углеводов для ресинтеза АТФ и уменьшается потребление липидов (Mujika, Padilla 2001), снижается чувствительность к инсулину до уровня, характерного для неспортсменов (Mujika, Padilla 2001), уменьшается лактатный порог, что проявляется в большем повышении лактата в ответ на тестирующую нагрузку (Mujika, Padilla 2001), и снижается содержание гликогена в скелетных мышцах (Mujika, Padilla 2001).

Важно, что уже в первые недели детренировочного периода у спортсменов формируется негативное настроение, особенно если у них сформирована зависимость от тренировок, что проявляется депрессией, спутанностью сознания, гневливостью, усталостью и снижением бодрости настроения (Antunes et al. 2016).

Методика исследования

К. Д. (мастер спорта по лыжным гонкам с 2012 г.) проводил регистрацию ВСР в апреле, июне, августе и октябре 2024 г. (соответственно по 19, 22, 28 и 14 дней в каждом месяце, т. е.

всего 85 регистраций ВСР). При каждом исследовании вначале проводилась пятиминутная регистрация ВСР в условиях клиностаза (клино-ВСР), а затем в течение последующих пяти минут — в положении активного ортостаза (орто-ВСР); при этом первые 10 с интервалокардиографической записи, проводимой в ортостазе, исключались из анализа. Отметим, что потребность в регистрации орто-ВСР была вызвана тем, что она позволяла оценить проявление рефлекса Превеля, в том числе влияние ПО АНС и, вероятно, НН-АХ на активацию СО АНС при активном ортостазе, что детально изложено ранее в одной из наших работ (Катаев и др. 2025с).

Все варианты регистрации ВСР (как и в более ранних исследованиях в отношении ЭЛРТ и ЮЛРТ) осуществлялись после ночного сна, до приема завтрака, в комфортных условиях при использовании интервалокардиографа модели «ВНС-Микро» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново), т. е. интервалокардиографа той же модели, которая применялась ранее при исследовании ЭЛРТ и ЮЛРТ. Это позволяло сравнивать показатели клино- и орто-ВСР, зарегистрированные у К. Д. после прекращения тренировок, с соответствующими показателями ВСР, зарегистрированными у К. Д. в 2019 и 2020 гг.

Так как травма у К. Д. произошла в конце марта 2024 г., то три первых месяца наблюдений (апрель, май, июнь) совпали с переходным периодом в подготовке элитных лыжников. Поэтому в качестве сравнения были взяты данные К. Д., полученные при его обследовании в июне 2019 г. («первая точка сравнения») и в июне 2020 г. («вторая точка сравнения»), т. е. в переходный период, при котором объем тренировочных нагрузок, проводимых по месту жительства спортсмена, снижается, по сравнению с подготовительным и соревновательным периодами, проводимыми в условиях учебно-тренировочных сборов (УТС). Как видно из таблиц 1 и 2, общая продолжительность нагрузки смешанного типа, т. е. аэробных и анаэробных нагрузок ($ОПН_{1-5}$), судя по медиане, 25-му и 75-му центилям, у К. Д. составила в июне 2019 г. 211,5 (166/269) мин в день; при этом продолжительность аэробных нагрузок ($ПН_{1-3}$) составила 201,5 (116/269) мин в день, а продолжительность анаэробных нагрузок ($ПН_{4-5}$) — 6,5 (1,2/10) мин в день.

В июне 2020 г. эти значения составили соответственно 101 (85/118), 101 (85/117) и 0, т. е. анаэробные нагрузки не входили в тренировочный процесс, а снижение объема тренировочных нагрузок в данный период было сделано по рекомендациям тренера в связи с продолжением эпидемии COVID-19. Этим объясняются

Табл. 1. Медианы и 25/75 центили спектральных показателей клино-, орто- и дельта-ВСП у элитного лыжника-гонщика К. Д. при наличии тренировочных нагрузок (июнь 2019 г., июнь 2020 г.) и при их отсутствии (апрель, июнь, август и октябрь 2024 г.).

Показатели ВСП								
Условия регистрации	ТР, мс ²	АМНФ, мс ²	НФ, %	АМVLF, мс ²	VLF, %	АМLF, мс ²	LF, %	АМLF/АМНФ, усл. ед.
Июнь 2019 (1)								
Объем нагрузки: ОПН ₁₋₅ — 211,5 (166/269); ПН ₁₋₃ — 201,5 (116/260); ПН ₄₋₅ — 6,5 (1,2/10)								
Клино	9764 6958/10789	3959 3161/4962	41,0 33/46	3333 2367/3968	35,4 30/43	2188 1443/3132	21,1 19/24	0,61 0,44/0,83
Орто	4144 3578/4903	283 173/367	6,3 3/9	1646 1276/2260	43,5 33/48	2267 1564/2724	49,1 42/60	9,05 4,43/18,36
Дельта	-55 -63/-46	-91 -95/-87	-33 -38/-22	-58 -64/-7	+2,7 0/12	-25 -28/16	+23 18/33	+8,18 3,9/17,4
Июнь 2020 (2)								
Объем нагрузки: ОПН ₁₋₅ — 101 (85/118); ПН ₁₋₃ — 101 (85/117); ПН ₄₋₅ — 0 (0/2)								
Клино	7559 6568/8617	3702 3130/3970	49,3 ¹ 42/53	1769 ¹ 1271/2222	24,1 ¹ 20/27	1930 1466/2181	25,0 21/28	0,51 0,41/0,58
Орто	5699 ¹ 4550/6708	264 196/349	4,7 3/5	1550 1293/2689	27,8 23/41	3340 ¹ 2609/4345	68,2 51/72	13,66 10,81/15,72
Дельта	-22 ¹ -33/2	-93 -94/-89	-45 ¹ -48/-37	+11 ¹ -31/70	+7,0 -2/18	+76 ¹ 44/144	+44 20/48	+13,15 10,24/15,2
1 месяц без нагрузки, апрель 2024 (3)								
Клино	5984 ^{1,2} 5271/7187	2653 ^{1,2} 2334/2912	40,9 ² 36/48	1836 ¹ 1157/2543	29,4 24/36	1594 1205/1872	25,9 20/30	0,63 0,45/0,80
Орто	3428 ² 2936/4289	128 ^{1,2} 74/153	3,3 ^{1,2} 2/3	1396 799/1990	41,1 27/42	2066 ² 1771/2540	56,4 54/69	18,94 ^{1,2} 15,79/22,76
Дельта	-46 ² -53/-30	-95 ^{1,2} -97/-93	-38,5 -44/-33	-42 ² -53/-9	+3,2 -4/12	+32 ^{1,2} 5/53	+35,7 27/38	17,81 ^{1,2} 15,22/22,2
3 месяца без нагрузки, июнь 2024 (4)								
Клино	5992 ¹ 5164/8019	2680 ^{1,2} 2105/2827	39,3 ² 34/46	2814 ^{2,3} 2160/3323	39,5 ^{2,3} 34/50	1110 ¹⁻³ 907/1311	16,9 ^{2,3} 13/22	0,42 ³ 0,33/0,57
Орто	2113 ¹⁻³ 1647/2644	68 ¹⁻³ 55/98	3,3 ^{1,2} 3/3	747 ¹⁻³ 642/930	35,8 32/44	1208 ¹⁻³ 997/1593	58,8 52/64	17,5 ^{1,2} 16,32/20,99
Дельта	-68 ¹⁻³ -72/-68	-97 ¹⁻³ -98/-95	-35,9 ² -43/-31	-71 ¹⁻³ -81/-60	-2,0 ² -9/5	+0,5 ² -14/58	+41 ^{1,3} 33/50	+17,0 ^{1,2} 15,69/20,4
5 месяцев без нагрузки, август 2024 (5)								
Клино	3592 ¹⁻⁴ 3100/4742	1380 ¹⁻⁴ 1108/1885	39,6 ² 31/45	1400 ^{1,4} 964/1753	39,7 ^{2,3} 30/50	694 ¹⁻⁴ 600/912	19,8 ^{2,3} 17/22	0,51 0,40/0,74
Орто	2221 ¹⁻³ 1598/3019	48 ¹⁻⁴ 42/62	2,1 ^{1,2,4} 1/2	959 ^{1,2} 517/1444	43,1 ² 32/49	1209 ¹⁻³ 950/1410	54,8 ² 47/65	22,4 ^{1,2,4} 17,66/28,31
Дельта	-39 ^{2,4} -53/-20	-96 ^{1,2,4} -97/-94	-36,9 ² -43/-28	-39 ^{2,4} -63/9	+2,2 -14/17	+65 ^{1,4} 26/117	+35,2 ⁴ 26/44	+21,8 ^{1,2,4} 17,0/27,8
7 месяцев без нагрузки, октябрь 2024								
Клино	3682 ¹⁻⁴ 2957/3727	1141 ¹⁻⁵ 874/1267	31 ²⁻⁵ 21/39	1587 ^{1,4} 1040/2310	40,8 ^{2,3} 38/63	752 ¹⁻⁴ 564/883	21,1 ³ 15/25	0,6 ^{2,4,5} 0,56/0,83
Орто	1708 ¹⁻³ 1298/2560	43 ¹⁻⁴ 27/55	1,9 ¹⁻⁴ 1/2	776 ¹⁻³ 462/1164	41 30/47	886 ¹⁻³ 751/1383	56,4 50/66	26,7 ¹⁻⁴ 21,14/30,71
Дельта	-47 ^{2,4} -65/-32	-96% ^{1,2} -97/-94	-28,7 ^{2,3,5} -35/-19	-53% ² -67/-41	-9,2 ² -16/11	+50% ¹ -14/85	36,9 31/45	25,8 ¹⁻⁴ 20,51/30,0

Примечание: 1) цифры в верхнем регистре означают месяц, в котором показатель отличается статистически значимо (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$) от показателей других месяцев; 2) дельта ВСП — разность между медианами соответствующего показателя орто-ВСП и клино-ВСП; 3) расшифровка показателей ВСП описана в разделе «Методика».

Table 1. Medians and 25/75 percentiles of spectral parameters of clino-, ortho-, and delta-HRV in elite cross-country skier K. D. with training (June 2019, June 2020) and without training (April, June, August, and October 2024)

HRV parameters								
Recording conditions	TP, ms ²	APHF, ms ²	HF, %	APVLF, ms ²	VLF, %	APLF, ms ²	LF, %	APLF/APHF, relat. un.
June 2019 (1)								
Load: TLD ₁₋₅ — 211.5 (166/269); LD ₁₋₃ — 201.5 (116/260); LD ₄₋₅ — 6.5 (1.2/10)								
Clino	9764 6958/10789	3959 3161/4962	41.0 33/46	3333 2367/3968	35.4 30/43	2188 1443/3132	21.1 19/24	0.61 0.44/0.83
Ortho	4144 3578/4903	283 173/367	63 3/9	1646 1276/2260	435 33/48	2267 1564/2724	49.1 42/60	9.05 4.43/18,36
Delta	-55 -63/-46	-91 -95/-87	-33 -38/-22	-58 -64/-7	+2.7 0/12	-25 -28/16	+23 18/33	+8.18 3.9/17.4
June 2020 (2)								
Load: TLD ₁₋₅ — 101 (85/118); LD ₁₋₃ — 101 (85/117); LD ₄₋₅ — 0 (0/2)								
Clino	7559 6568/8617	3702 3130/3970	49.3 ¹ 42/53	1769 ¹ 1271/2222	24.1 ¹ 20/27	1930 1466/2181	25.0 21/28	0.51 0.41/0.58
Ortho	5699 ¹ 4550/6708	264 196/349	4.7 3/5	1550 1293/2689	27.8 23/41	3340 ¹ 2609/4345	68.2 51/72	13.66 10.81/15.72
Delta	-22 ¹ -33/2	-93 -94/-89	-45 ¹ -48/-37	+11 ¹ -31/70	+7.0 -2/18	+76 ¹ 44/144	+44 20/48	+13.15 10.24/15.2
1 month without training, April 2024 (3)								
Clino	5984 ^{1,2} 5271/7187	2653 ^{1,2} 2334/2912	40.9 ² 36/48	1836 ¹ 1157/2543	29.4 24/36	1594 1205/1872	25.9 20/30	0.63 0.45/0.80
Ortho	3428 ² 2936/4289	128 ^{1,2} 74/153	3.3 ^{1,2} 2/3	1396 799/1990	41.1 27/42	2066 ² 1771/2540	56.4 54/69	18.94 ^{1,2} 15.79/22.76
Delta	-46 ² -53/-30	-95 ^{1,2} -97/-93	-38.5 -44/-33	-42 ² -53/-9	+3.2 -4/12	+32 ^{1,2} 5/53	+35.7 27/38	17.81 ^{1,2} 15.22/22.2
3 months without training, June 2024 (4)								
Clino	5992 ¹ 5164/8019	2680 ^{1,2} 2105/2827	39.3 ² 34/46	2814 ^{2,3} 2160/3323	39.5 ^{2,3} 34/50	1110 ¹⁻³ 907/1311	16.9 ^{2,3} 13/22	0.42 ³ 0.33/0.57
Ortho	2113 ¹⁻³ 1647/2644	68 ¹⁻³ 55/98	3.3 ^{1,2} 3/3	747 ¹⁻³ 642/930	35.8 32/44	1208 ¹⁻³ 997/1593	58.8 52/64	17.5 ^{1,2} 16.32/20.99
Delta	-68 ¹⁻³ -72/-68	-97 ¹⁻³ -98/-95	-35.9 ² -43/-31	-71 ¹⁻³ -81/-60	-2.0 ² -9/5	+0.5 ² -14/58	+41 ^{1,3} 33/50	+17.0 ^{1,2} 15.69/20.4
5 months without training, August 2024 (5)								
Clino	3592 ¹⁻⁴ 3100/4742	1380 ¹⁻⁴ 1108/1885	39.6 ² 31/45	1400 ^{1,4} 964/1753	39.7 ^{2,3} 30/50	694 ¹⁻⁴ 600/912	19.8 ^{2,3} 17/22	0.51 0.40/0.74
Ortho	2221 ¹⁻³ 1598/3019	48 ¹⁻⁴ 42/62	2.1 ^{1,2,4} 1/2	959 ^{1,2} 517/1444	43.1 ² 32/49	1209 ¹⁻³ 950/1410	54.8 ² 47/65	22.4 ^{1,2,4} 17.66/28.31
Delta	-39 ^{2,4} -53/-20	-96 ^{1,2,4} -97/-94	-36.9 ² -43/-28	-39 ^{2,4} -63/9	+2.2 -14/17	+65 ^{1,4} 26/117	+35.2 ⁴ 26/44	+21.8 ^{1,2,4} 17.0/27.8
7 months without load, October 2024								
Clino	3682 ¹⁻⁴ 2957/3727	1141 ¹⁻⁵ 874/1267	31 ²⁻⁵ 21/39	1587 ^{1,4} 1040/2310	40.8 ^{2,3} 38/63	752 ¹⁻⁴ 564/883	21.1 ³ 15/25	0.6 ^{2,4,5} 0.56/0.83
Ortho	1708 ¹⁻³ 1298/2560	43 ¹⁻⁴ 27/55	1.9 ¹⁻⁴ 1/2	776 ¹⁻³ 462/1164	41 30/47	886 ¹⁻³ 751/1383	56.4 50/66	26.7 ¹⁻⁴ 21.14/30.71
Delta	-47 ^{2,4} -65/-32	-96% ^{1,2} -97/-94	-28.7 ^{2,3,5} -35/-19	-53% ² -67/-41	-9.2 ² -16/11	+50% ¹ -14/85	36.9 31/45	25.8 ¹⁻⁴ 20.51/30.0

Note: (1) Superscript numbers indicate the month(s) for which the value differs statistically significantly (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) from the values for other months. (2) Delta-HRV is the difference between the medians of the corresponding ortho-HRV and clino-HRV parameters. (3) The interpretation of HRV parameters is described in the Methodology section.

Табл. 2. Медианы и 25/75 центили временных показателей клино-, орто- и дельта-ВСП у элитного лыжника-гонщика К. Д. при наличии тренировочных нагрузок (июнь 2019 г., июнь 2020 г.) и при их отсутствии (апрель, июнь, август и октябрь 2024 г.).

Показатели ВСП							
Условия регистрации	RRNN, мс	ЧСС, уд/мин	pNN50, %	RMSSD, мс	SDNN, мс	MxDMn, мс	SI, усл. ед.
Июнь 2019 (1)							
Объем нагрузки: ОПН ₁₋₅ — 211,5 (166/269); ПН ₁₋₃ — 201,5 (116/260); ПН ₄₋₅ — 6,5 (1,2/10)							
Клино	1452 1374/1484	41,3 40/43	70,3 69/75	119 108/132	101,5 90/111	605 557/655	11,2 10/14
Орто	945 898/1009	63,5 59/66	11,7 5/15	34 28/35	65 60/70	325 302/347	51,4 44/63
Дельта	-34 -37/-31	+51 45/59	-83 -92/-78	-69 -75/-67	-33 -43/-29	-44 -51/-36	+38 33/52
Июнь 2020 (2)							
Объем нагрузки: ОПН ₁₋₅ — 101 (85/118); ПН ₁₋₃ — 101 (85/117); ПН ₄₋₅ — 0 (0/2)							
Клино	1483 1454/1528	40,5 39/41	68,5 65/72	100 ¹ 91/108	76 ¹ 68/87	367 ¹ 342/451	22,1 ¹ 17/25
Орто	864 ¹ 846/919	69,5 ¹ 65/70	7,9 5/10	32 29/35	73 ¹ 68/81	411 ¹ 368/439	40,4 ¹ 32/47
Дельта	-40 ¹ -43/-38	+68 ¹ 62/76	-88 -91/-84	-66 -71/-64	-3 ¹ -12/7	+3 ¹ -916	+20 ¹ 14/25
1 месяц без нагрузки, апрель 2024 (3)							
Клино	1322 ^{1,2} 1247/1357	45,4 ^{1,2} 44/48	66,4 ¹ 64/70	100 ¹ 91/102	80 ¹ 75/87	464 ¹ 379/522	21,3 ¹ 17/28
Орто	826 ^{1,2} 779/864	72,6 ^{1,3} 69/77	2,8 ^{1,2} 2/4	23 ^{1,2} 20/24	60 ² 54/65	322 ² 273/355	64,0 ^{1,2} 53/76
Дельта	-37 ^{1,2} -39/-34	+59 ^{1,2} 53/66	-96 ^{1,2} -96/-92	-76 ^{1,2} -79/-74	-31 ² -34/-19	-31 ^{1,2} -36/-16	+44 ² 33/48
3 месяца без нагрузки, июнь 2024 (4)							
Клино	1272 ^{1,2} 1219/1324	47,1 ^{1,2} 45/49	68,1 60/70	91 ^{1,2} 79/96	77,5 ¹ 72/87	407 ¹ 373/456	25,4 ¹ 20/27
Орто	757 ¹⁻³ 725/780	79,2 ¹⁻³ 77/82	1,2 ¹⁻³ 0/2	16 ¹⁻³ 15/19	46 ¹⁻³ 40/50	244 ¹⁻³ 220/273	111,8 ¹⁻³ 91/157
Дельта	-40 ^{1,3} -42/-38	+68 ^{1,3} 63/73	-97 ¹⁻³ -98/-96	-81 ¹⁻³ -84/-77	-43 ^{2,3} -47/-32	-36 ^{2,3} -53/-28	+77 ¹⁻³ 63/125
5 месяцев без нагрузки, август 2024 (5)							
Клино	1258 ¹⁻³ 1229/1285	47,7 ¹⁻³ 46/48	50,7 ¹⁻⁴ 46/59	64 ^{1-3,4} 58/75	59 ¹⁻⁴ 56/69	304 ¹⁻⁴ 279/332	43,3 ¹⁻⁴ 36/50
Орто	797 ¹⁻³ 762/808	75,3 ¹⁻³ 74/78	1,4 ¹⁻³ 0/2	16 ¹⁻³ 14/18	46 ¹⁻³ 40/57	236 ¹⁻³ 205/297	107,5 ¹⁻³ 82/161
Дельта	-37 ^{1,2,4} -38/-36	+60 ^{1,2,4} 57/63	-97 ¹⁻³ -98/-95	-76 ^{2,4} -78/-70	-24 ^{1,2,4} -30/-6	-18 ^{1,2,4} -34/-2	+68,8 ¹⁻³ 45/99
7 месяцев без нагрузки, октябрь 2024							
Клино	1197 ¹⁻⁵ 1148/1241	50,1 ¹⁻⁵ 48/52	45,4 ¹⁻⁵ 36/47	58 ¹⁻⁴ 52/63	58 ¹⁻⁴ 53/62	305 ¹⁻⁴ 279/322	49,0 ¹⁻⁴ 42/52
Орто	749 ^{1-3,5} 734/769	80,1 ^{1-3,5} 77/81	1,3 ¹⁻³ 0/1	15 ¹⁻³ 13/17	42 ¹⁻³ 36/49	232 ¹⁻³ 202/298	142,1 ¹⁻³ 93/168
Дельта	-37% ^{1,2,4} -39/-35	+60% ^{1,2,4} 54/64	-97% ¹⁻³ -99/-96	-73% ^{2,4} -76/-69	-28% ²⁻⁴ -39/-19	-23 ^{1,2,4} -33/-12	+97,3 ¹⁻³ 63/119

Примечание: 1) цифры в верхнем регистре означают месяц, в котором показатель отличается статистически значимо (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$) от показателей других месяцев; 2) дельта ВСП — это разность между медианами соответствующего показателя орто-ВСП и клино-ВСП; 3) расшифровка показателей ВСП описана в разделе «Методика».

Table 2. Medians and 25/75 percentiles of time-domain parameters of clino-, ortho-, and delta-HRV in elite cross-country skier K. D. with training (June 2019, June 2020) and without training (April, June, August, and October 2024)

HRV parameters							
Recording conditions	RRNN, ms	Heart rate, bpm	pNN50, %	RMSSD, ms	SDNN, ms	MxDMn, ms	SI, relat. un.
June 2019 (1)							
Load: TLD ₁₋₅ — 211.5 (166/269); LD ₁₋₃ — 201.5 (116/260); LD ₄₋₅ — 6.5 (1.2/10)							
Clino	1452 1374/1484	41.3 40/43	70.3 69/75	119 108/132	101.5 90/111	605 557/655	11.2 10/14
Ortho	945 898/1009	63.5 59/66	11.7 5/15	34 28/35	65 60/70	325 302/347	51.4 44/63
Delta	–34 –37/–31	+51 45/59	–83 –92/–78	–69 –75/–67	–33 –43/–29	–44 –51/–36	+38 33/52
June 2020 (2)							
Load: TLD ₁₋₅ — 101 (85/118); LD ₁₋₃ — 101 (85/117); LD ₄₋₅ — 0 (0/2)							
Clino	1483 1454/1528	40.5 39/41	68.5 65/72	100 ¹ 91/108	76 ¹ 68/87	367 ¹ 342/451	22.1 ¹ 17/25
Ortho	864 ¹ 846/919	69.5 ¹ 65/70	7.9 5/10	32 29/35	73 ¹ 68/81	411 ¹ 368/439	40.4 ¹ 32/47
Delta	–40 ¹ –43/–38	+68 ¹ 62/76	–88 –91/–84	–66 –71/–64	–3 ¹ –12/7	+3 ¹ –916	+20 ¹ 14/25
1 month without training, April 2024 (3)							
Clino	1322 ^{1,2} 1247/1357	45.4 ^{1,2} 44/48	66.4 ¹ 64/70	100 ¹ 91/102	80 ¹ 75/87	464 ^{1,2} 379/522	21.3 ¹ 17/28
Ortho	826 ^{1,2} 779/864	72.6 ¹⁻³ 69/77	2.8 ^{1,2} 2/4	23 ^{1,2} 20/24	60 ² 54/65	322 ² 273/355	64.0 ^{1,2} 53/76
Delta	–37 ^{1,2} –39/–34	+59 ^{1,2} 53/66	–96 ^{1,2} –96/–92	–76 ^{1,2} –79/–74	–31 ² –34/–19	–31 ^{1,2} –36/–16	+44 ² 33/48
3 months without training, June 2024 (4)							
Clino	1272 ^{1,2} 1219/1324	47.1 ^{1,2} 45/49	68.1 60/70	91 ^{1,2} 79/96	77.5 ¹ 72/87	407 ¹ 373/456	25.4 ¹ 20/27
Ortho	757 ¹⁻³ 725/780	79.2 ¹⁻³ 77/82	1.2 ¹⁻³ 0/2	16 ¹⁻³ 15/19	46 ¹⁻³ 40/50	244 ¹⁻³ 220/273	111.8 ¹⁻³ 91/157
Delta	–40 ^{1,3} –42/–38	+68 ^{1,3} 63/73	–97 ¹⁻³ –98/–96	–81 ¹⁻³ –84/–77	–43 ^{2,3} –47/–32	–36 ^{2,3} –53/–28	+77 ¹⁻³ 63/125
5 months without training, August 2024 (5)							
Clino	1258 ¹⁻³ 1229/1285	47.7 ¹⁻³ 46/48	50.7 ¹⁻⁴ 46/59	64 ^{1-3,4} 58/75	59 ¹⁻⁴ 56/69	304 ¹⁻⁴ 279/332	43.3 ¹⁻⁴ 36/50
Ortho	797 ¹⁻³ 762/808	75.3 ¹⁻³ 74/78	1.4 ¹⁻³ 0/2	16 ¹⁻³ 14/18	46 ¹⁻³ 40/57	236 ¹⁻³ 205/297	107.5 ¹⁻³ 82/161
Delta	–37 ^{1,2,4} –38/–36	+60 ^{1,2,4} 57/63	–97 ¹⁻³ –98/–95	–76 ^{2,4} –78/–70	–24 ^{1,2,4} –30/–6	–18 ^{1,2,4} –34/–2	+68.8 ¹⁻³ 45/99
7 months without training, October 2024							
Clino	1197 ¹⁻⁵ 1148/1241	50.1 ¹⁻⁵ 48/52	45.4 ¹⁻⁵ 36/47	58 ¹⁻⁴ 52/63	58 ¹⁻⁴ 53/62	305 ¹⁻⁴ 279/322	49.0 ¹⁻⁴ 42/52
Ortho	749 ^{1-3,5} 734/769	80.1 ^{1-3,5} 77/81	1.3 ¹⁻³ 0/1	15 ¹⁻³ 13/17	42 ¹⁻³ 36/49	232 ¹⁻³ 202/298	142.1 ¹⁻³ 93/168
Delta	–37 ^{1,2,4} –39/–35	+60 ^{1,2,4} 54/64	–97 ¹⁻³ –99/–96	–73 ^{2,4} –76/–69	–28 ²⁻⁴ –39/–19	–23 ^{1,2,4} –33/–12	+97.3 ¹⁻³ 63/119

Note: (1) Superscript numbers indicate the month(s) for which the value differs statistically significantly (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) from the values for other months. (2) Delta-HRV is the difference between the medians of the corresponding ortho-HRV and clino-HRV parameters. (3) The interpretation of HRV parameters is described in the Methodology section.

существенные различия в величинах показателей ВСР у К. Д. в июне 2019 г. и в июне 2020 г., взятые соответственно за «первую» и «вторую» точки сравнения. Отметим также, что индексы при аббревиатуре ПН, т. е. $ПН_{1-5}$, $ПН_{1-3}$ и $ПН_{4-5}$ означают зоны рабочего пульса, из которых, согласно данным литературы (Есева и др. 2018), первые три зоны (1–3) являются зонами аэробных нагрузок, проходящих при величине рабочего пульса менее 80% от максимальной ЧСС спортсмена, а зоны 4 и 5 — зоны анаэробных нагрузок, при которых ЧСС выше 80% от максимальной. Поэтому $ПН_{1-5}$ означает общую продолжительность всех видов нагрузки*.

Анализ ВСР проводили с использованием программы «Полиспектр» («Нейрософт», Россия). Анализу подвергнуты общепринятые восемь спектральных и семь временных параметров ВСР. Среди спектральных показателей ВСР — это общая мощность спектра (TP, mc^2), или total power; абсолютная мощность (AM, mc^2) быстрых (HF-) волн, медленных (LF-) волн и очень медленных (VLF-) волн (далее — AMHF, AMLF и AMVLF); отношение AMLF/AMHF, относительная мощность HF-, LF- и VLF-волн, т. е. мощность волн, выраженная в процентах к TP (далее — соответственно HF%, LF% и VLF%).

Среди временных показателей анализировали длительность нормальных интервалов R-R (RRNN, мс), аналогом чего является ЧСС (уд/мин); отношение последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс, в процентах к общему числу нормальных (NN) интервалов R-R (pNN50%); квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD, мс); стандартное отклонение всех интервалов NN (SDNN, мс); вариационный размах (MxDMn, мс), т. е. разность между максимальным и минимальным интервалами R-R, а также стресс-индекс (SI, усл. ед.), или индекс напряжения, который рассчитывали по формуле: $ИН = AMo / Mo \times 2 MxDMn$, где AMo — амплитуда моды, т. е. наиболее часто встречающееся значение интервала R-R ЭКГ, выраженное в % от всех интервалов R-R; Mo — абсолютное значение моды (с), а MxDMn — вариационный размах, т. е. разница между максимальным и минимальными значениями интервалов R-R (с).

* Как известно, у элитных лыжников-гонщиков объем тренировочных нагрузок колоссальный. Так, у К. Д. в подготовительный период (он длится шесть месяцев) сезона 2019/2020 гг. («первая точка сравнения») объем нагрузок составил 5278 км или 375,5 ч. До момента внезапного прекращения тренировок его стаж занятий лыжными гонками составлял 21 год. В период наблюдений (апрель — октябрь 2024 г.) у К. Д. сохранялась только бытовая нагрузка.

Оценка этих показателей формировалась путем суммирования результатов отдельных исследований каждого месяца, что и представлено в таблицах 1 и 2. Все результаты выражали в виде медианы, 25 и 75 центилей (Стентон 1998). При оценке различий использовали критерий Манна — Уитни, считая их статистически значимыми при $p < 0,05$ (Стентон 1998). Для расчетов использовали программу BioStat 2009 Professional, 5.9.8. (фирма Analyst Soft). Исследования, проводимые К. Д. в 2019 и 2020 гг., были одобрены локальным биоэтическим комитетом Вятского государственного университета (протокол № 1 от 17.01.2020 г.).

Результаты

Изменение медиан показателей клино-ВСР элитного лыжника К. Д. к концу семимесячного отсутствия тренировок

Данные, представленные в таблицах 1 и 2 и на рисунках 1 и 2, показывают, что из 15 показателей ВСР, регистрируемых в условиях клиностаза, в октябре 2024 г. медианы 10 показателей были статистически значимо ниже, чем у соответствующих показателей ВСР у К. Д. в июне 2019 г. (первая точка сравнения). Это TP (ее медиана снизилась с 9764 mc^2 до 3682 mc^2 , т. е. на 62%), AMHF (с 3959 mc^2 до 1141 mc^2 , т. е. на 71%), HF% (с 41,0 до 31,0%, т. е. на 10%), AMVLF (с 3333 mc^2 до 1587 mc^2 , т. е. на 52%), AMLF (с 2188 mc^2 до 732 mc^2 , т. е. на 67%), RRNN (с 1452 мс до 1197 мс, т. е. на 39%), pNN50% (с 70,3 до 45,4%, т. е. на 35,4%), RMSSD (с 119 мс до 58 мс, т. е. на 51%), SDNN (с 101,5 мс до 58 мс, т. е. на 43%) и MxDMn (с 605 мс до 305 мс, т. е. на 16%). При этом медианы трех показателей были выше, чем в июне 2019 г. — это VLF% (медиана возросла с 35,4 до 40,8%, т. е. на 5,4%), ЧСС (с 41,3 уд/мин до 50,1 уд/мин, т. е. на 8,8 уд/мин, или на 20,1%) и SI (с 11,2 усл. ед. до 49,2 усл. ед., т. е. на 38 усл. ед.) и лишь медианы двух показателей не изменились — это LF% (21,2–21,1% от TP) и AMLF/AMHF (0,61–0,63 усл. ед.). При этом структура TP-волн изменилась — в июне 2019 г. она была представлена как AMHF > AMVLF > AMLF, т. е. на первом месте HF-волны, а на втором и третьем местах соответственно VLF- и LF-волны, а в октябре 2024 г. она представлена как AMVLF > AMHF > AMLF, т. е. первое место занимают VLF-волны. В целом, эти данные позволяют заключить, что в процессе семимесячного отсутствия тренировок у элитного лыжника К. Д. снижается активность СО АНС и ПО АНС, а также, вероятно, снижается уровень синтеза НН-АХ.

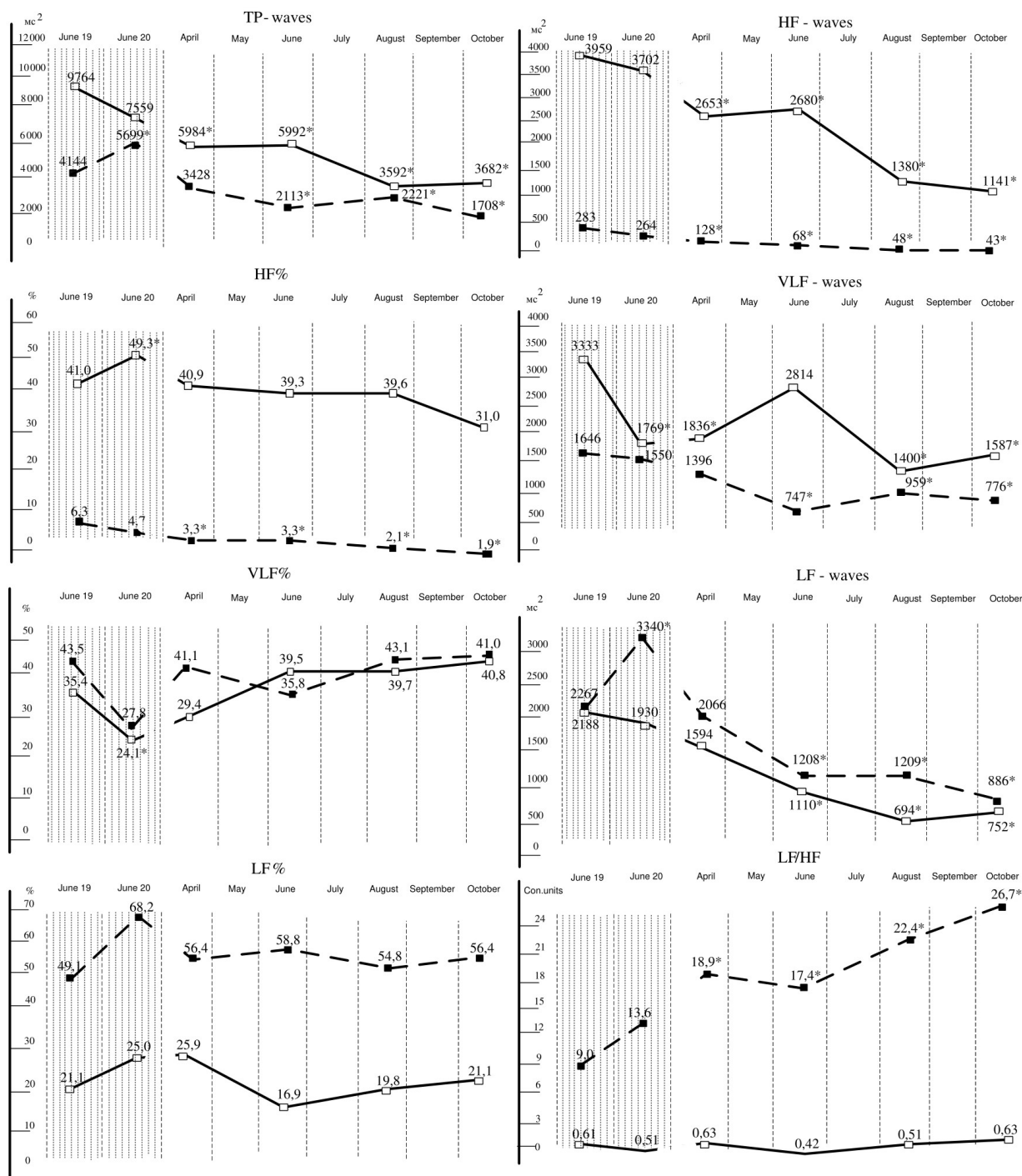


Рис. 1. Медианы абсолютной мощности ТР-волн (ms^2), абсолютной мощности HF-, VLF-, LF-волн (ms^2 ; соответственно AMHF, AMVLF и AMLF), относительной (в % к ТР) мощности этих волн (соответственно HF%, VLF% и LF%) и соотношения AMLF/AMHF по данным регистрации кардиоинтервалограммы в условиях клиностаза (сплошная кривая) и ортостаза (прерывистая кривая) у К. Д. в условиях тренировочных нагрузок (в июне 2019 г. и в июне 2020 г., темный фон столбиков) и при семимесячном отсутствии тренировочных нагрузок (светлый фон столбиков). * — достоверные отличия от показателей июня 2019 г. (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$).
Расшифровка показателей ВСР дана в разделе «Методика»

Fig. 1. Median absolute power of TP waves (ms^2), absolute power of HF, VLF, and LF waves (ms^2 ; APHF, APVLF, and APLE, respectively), relative (as a percentage of TP) power of these waves (HF%, VLF%, and LF%, respectively), and the APLF/APHF ratio based on cardiointervalogram recordings under clinostasis (solid line) and orthostasis (dashed line) in K. D. during training, i. e., in June 2019 and June 2020 (dark background bars) and after 7 months without training (light background bars). * — significant differences from June 2019 (Mann-Whitney test, $p < 0.05$). The interpretation of the HRV parameters is provided in the Methodology section

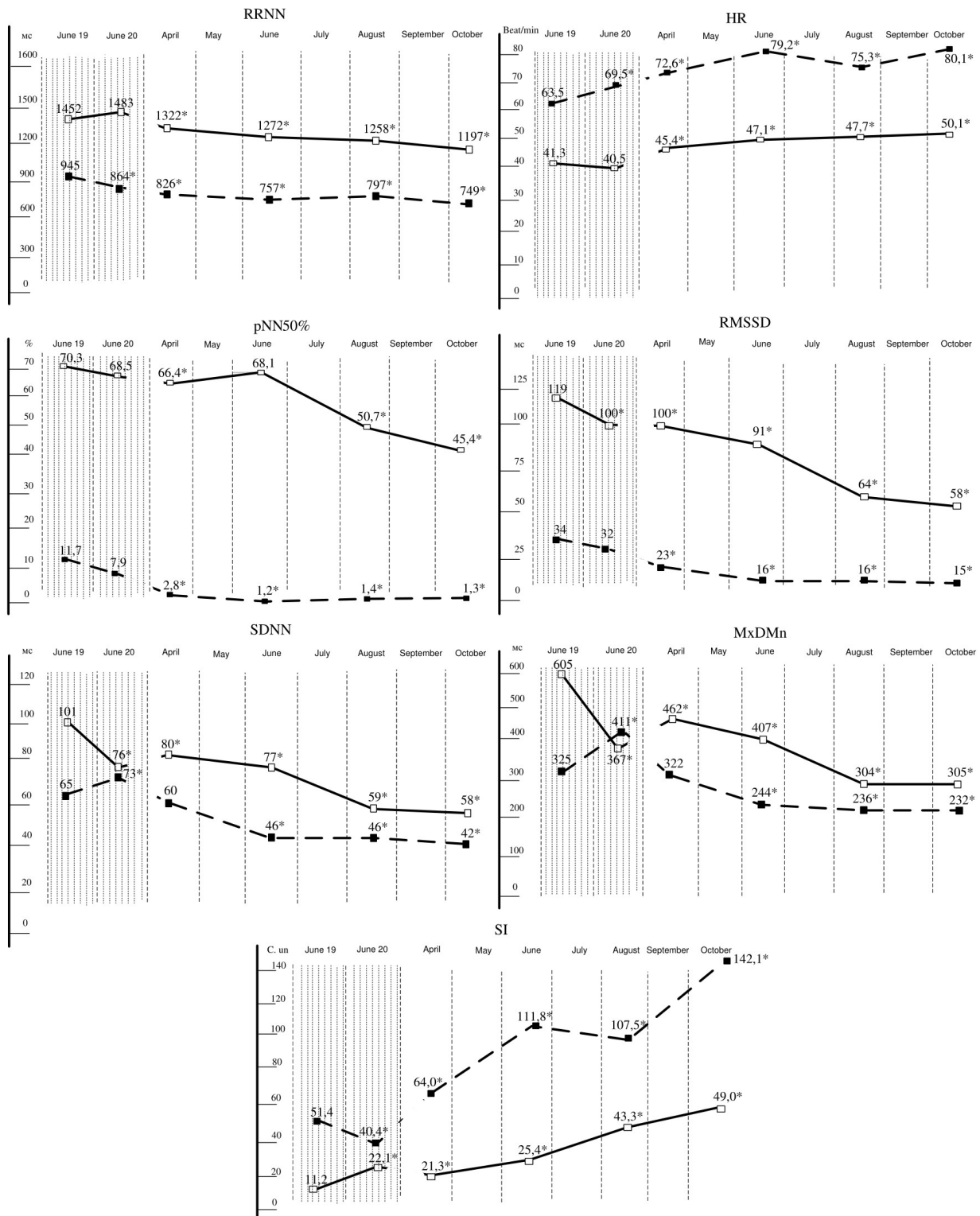


Рис. 2. Медианы RRNN (мс), ЧСС (уд/мин), pNN50% (%), RMSSD (мс), SDNN (мс), MxDMn (мс), SI (усл. ед), по данным регистрации кардиоинтервалограммы в условиях клиностаза (сплошная кривая) и ортостаза (прерывистая кривая) у К. Д., в условиях тренировочных нагрузок (в июне 2019 г. и в июне 2020 г., темный фон столбиков) и при семимесячном отсутствии тренировочных нагрузок (светлый фон столбиков) * — достоверные отличия от показателей июня 2019 г. (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$).
Расшифровка показателей ВСП дана в разделе «Методика»

Fig. 2. Median RRNN (ms), HR (bpm), pNN50% (%), RMSSD (ms), SDNN (ms), MxDMn (ms), SI (standard units), based on cardiointervalogram data from clinostasis (solid line) and orthostasis (dashed line) in K. D., during training, i. e., in June 2019 and June 2020 (dark background bars) and after 7 months without training (light background bars) * — significant differences from June 2019 (Mann–Whitney test, $p < 0.05$).
The interpretation of the HRV parameters is provided in the Methodology section

Сравнение медиан показателей клино-ВСП, зарегистрированных у К. Д. в октябре 2024 г., с соответствующими показателями клино-ВСП, характерными для ЭЛРТ и ЮЛРТ, а также для спортсменов других видов спорта и для неспортсменов

Вопрос о том, до какого уровня происходит снижение продукции НН-АХ в конце семи-месячного периода полного отсутствия тренировок на выносливость, остается открытым, но мы предполагаем, что синтез НН-АХ у элитного лыжника К. Д. еще сохраняется, хотя и на более низком уровне. Действительно, в октябре 2024 г. у К. Д. медианы четырех показателей (RRNN, ЧСС, LF%, AMLF/AMHF) находились между медианами соответствующих показателей клино-ВСП, характерных для ЭЛРТ и для ЮЛРТ.

Согласно нашим данным (Катаев и др. 2025b), у этих двух команд величины показателей клино-ВСП, которые представляют собой усредненные значения по всем шести месяцам подготовительного периода, косвенно свидетельствуют о том, что активность ПО АНС и, вероятно, интенсивность синтеза НН-АХ у ЭЛРТ выше, чем ЮЛРТ. Сравнение показывает, что медиана RRNN у ЭЛРТ составляла 1440 мс, у ЮЛРТ — 1038 мс, а у К. Д. (октябрь 2024 г.) — 1197 мс. Медиана ЧСС у ЭЛРТ, ЮЛРТ и К. Д. составила соответственно 42,0, 51,7 и 50,1 уд/мин; медиана LF% — соответственно 16,3, 24,4 и 21,1%, а медиана AMLF/AMHF — соответственно 0,34, 0,84 и 0,63 усл. ед. Однако медианы девяти других показателей клино-ВСП у К. Д. были ниже, чем у ЭЛРТ и ЮЛРТ. Это медианы: 1) TP: у ЭЛРТ — 8612 мс², у ЮЛРТ — 7705 мс², у К. Д. — 3682 мс²; 2) AMHF: соответственно 4102, 3747 и 1141 мс²; 3) HF% — соответственно 56,5, 43,6 и 31,0%; 4) AMVLF — соответственно 1711, 2627 и 1586 мс²; 5) AMLF — соответственно 1316, 1734 и 752 мс²; 6) pNN50% — соответственно 71,4, 51,7 и 45,4%; 7) RMSSD — соответственно 118, 80 и 58 мс; 8) SDNN — соответственно 91, 88 и 58 мс; 9) MxDMn — соответственно 529, 485 и 305 мс. И только медиана SI у К. Д. была выше (49 усл. ед.), чем у ЭЛРТ (16,1 усл. ед.) и ЮЛРТ (26,9 усл. ед.).

Все это косвенно подтверждает наше представление о том, что синтез НН-АХ у К. Д. через семь месяцев отсутствия тренировочных нагрузок существенно снижен, но, вероятно, он все еще происходит, хоть и с более низкой интенсивностью.

Величины показателей клино-ВСП лыжника К. Д. (октябрь 2024 г.) мы сравнили с аналогичными показателями клино-ВСП неспортсменов,

у которых регистрация ВСП (Михайлов 2017) проводилась в условиях клиностаза с использованием интервалокардиографа той же модели («Нейрософт»), что применялась и нами. В частности, при сравнении с данными, полученными В. М. Михайловым (Михайлов 2017) при обследовании 25-летних мужчин-контрактников, показано, что у них величины ряда показателей (AMHF, HF%, AMLF, LF%, RMSSD, SDNN) были примерно такие же, как у К. Д. (октябрь 2024 г.).

Действительно, величина AMHF у контрактников составила 1010 мс², у К. Д. — 1141 мс²; для HF% — соответственно 36,1 и 31,0%; для AMLF — 745 и 752 мс²; для LF% — 24,4 и 21,1%; для RMSSD — 48,6 и 58 мс; для SDNN — соответственно 53,9 и 58 мс. Однако значения таких показателей, как TP, AMVLF, VLF%, RRNN и pNN50% у К. Д. (октябрь) были значительно выше, чем у контрактников. Так, величина TP у К. Д. составила 3682 мс² против 2815 мс² у контрактников; для AMVLF — соответственно 1586 мс² против 744 мс², для VLF% — соответственно 40,8% против 33,4%; для RRNN — соответственно 1197 мс против 914 мс; для pNN50% — соответственно 45,4% против 31%, но величина ЧСС у К. Д. была ниже, чем у контрактников (50,1 против 65,5 уд/мин).

Все это говорит о том, что, спустя семь месяцев после прекращения тренировок, у спортсмена К. Д. сохраняется синтез НН-АХ, хотя его уровень, несомненно, ниже, чем у К. Д. в 2019 г. или в 2020 г. при наличии тренировок. При сравнении с данными, полученными при обследовании 29-летних мужчин и женщин, сотрудников фирмы «Нейрософт» (Михайлов 2017), показано, что у К. Д. значения TP, AMHF, AMLF, AMVLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN были выше, чем у сотрудников фирмы. Действительно, величина TP у К. Д. составила 3682 мс² против 1684 мс² у сотрудников фирмы; для AMHF — соответственно 1141 мс² против 528 мс²; для AMLF — 752 мс² против 437 мс²; для AMVLF — 1587 мс² против 476 мс²; для RRNN — 1197 мс против 980 мс; для pNN50% — 45,4% против 13,3%; для RMSSD — 58 мс против 34 мс; для SDNN — соответственно 58 мс против 41 мс. А величина AMLF/AMHF, наоборот, у К. Д. была ниже, чем у сотрудников — 0,63 усл. ед. против 0,81 усл. ед. Это также говорит о том, что даже спустя семь месяцев после прекращения тренировочных нагрузок у спортсмена К. Д. синтез НН-АХ сохраняется, хотя и на более низком уровне, чем при наличии тренировок.

В целом, можно заключить, что при отсутствии тренировочных нагрузок синтез НН-АХ

в сердце элитного лыжника постепенно уменьшается. Очевидно, что регресс спортивной брадикардии происходит не мгновенно, а постепенно, по мере увеличения продолжительности отсутствия систематических тренировочных нагрузок на выносливость, но намного быстрее, чем происходит формирование спортивной брадикардии, на которое, как известно (Баталов и др. 2020; Новикова и др. 2022), затрачиваются годы непрерывных тренировок большого объема. Так, победителями чемпионатов мира и зимних олимпийских игр в лыжных гонках, а именно в лыжном марафоне на 50 км, становятся спортсмены, средний возраст которых составляет 26–29 лет, имеющие длительный стаж занятий этим видом спорта (Баталов и др. 2020). Известно также, что в список 40 лучших лыжников-мужчин России попадают лишь 0,83% лыжников-гонщиков 15–16 лет, которые становились победителями и призерами Всероссийских соревнований среди юношей 15–16 лет, и лишь 0,56% из них выступают на Кубке мира (Новикова и др. 2022).

Изменение медиан показателей орто-ВСР элитного лыжника К. Д. к концу семимесячного отсутствия тренировок

Установлено (табл. 1 и 2; рис. 1 и 2), что в октябре 2024 г. медианы 11 из 15 показателей орто-ВСР были статистически значимо ниже значений, характерных для К. Д. в июне 2019 г. Это: 1) ТР (ее медиана снизилась с 4144 до 1708 мс², т. е. на 58,8%; 2) АМНФ — с 283 до 43 мс², т. е. на 84%; 3) НФ% — с 6,3 до 1,9%, т. е. на 4,4%; 4) АМВЛФ — с 1646 до 776 мс², т. е. на 52%; 5) VLF% — с 43,5 до 41,0%, т. е. на 2,5%; 6) АМЛФ — с 2267 до 886 мс², т. е. на 61%; 7) RRNN — с 945 до 749 мс, т. е. на 20,7%; 8) pNN50% — с 11,7 до 1,3%, т. е. на 26,3%; 9) RMSSD — с 34 до 15 мс, т. е. на 55,9%; 10) SDNN — с 65 до 42 мс, т. е. на 35,3%; 11) MxDMn — с 325 до 232 мс, т. е. на 28,6%. Но при этом медианы четырех показателей в октябре были выше исходных, в том числе: 1) LF% — рост с 49,1 до 56,4%, т. е. на 7,3%; 2) АМЛФ/АМНФ — рост с 9,05 до 26,7 усл. ед., т. е. на 17,5 усл. ед.; 3) ЧСС — рост с 63,5 до 80,1 уд/мин, т. е. на 26%; 4) SI — рост с 51,1 до 142,0 усл. ед., т. е. на 90 усл. ед.

Важно подчеркнуть, что, как уже было отмечено выше, из 15 показателей клино-ВСР не менялись лишь два показателя, а именно LF% (21,2–21,1% от ТР) и АМЛФ/АМНФ (0,61–0,63 усл. ед.), т. е. именно те показатели, которые отражают активность СО АНС. Но в условиях активного ортостаза медианы этих двух показателей возрастают, в частности медиана LF%

повысилась с 49,1 до 56,4%, т. е. на 7,3%, а медиана АМЛФ/АМНФ повысилась с 9,05 до 26,7 усл. ед., т. е. на 17,5 усл. ед. Это означает, что при прекращении тренировок, судя по клино-ВСР, доля СО АНС в общем спектре, а также отношение СО/ПО сохраняется таким же, как и при тренировках на выносливость, но в условиях активного ортостаза вследствие снижения тормозного влияния НН-АХ на активность СО АНС медианы этих двух показателей, отражающих активность СО АНС, возрастают. На снижение влияния НН-АХ на СО АНС у К. Д. в октябре 2024 г. указывает также рост медианы орто-ЧСС (с 63,5 до 80,1 уд/мин, т. е. на 26%) и орто-SI (с 51,1 до 142,0 усл. ед., т. е. на 90 усл. ед.).

В целом, мы приходим к выводу, что изменения медиан 15 показателей орто-ВСР объясняются снижением активности СО и ПО АНС, в том числе, вероятно, и снижением синтеза НН-АХ, о чем говорит рост четырех показателей орто-ВСР, а именно орто-LF%, орто-АМЛФ/АМНФ, орто-ЧСС и орто-SI.

Сравнение медиан показателей орто-ВСР зарегистрированных у К. Д. в октябре 2024 г., с соответствующими показателями орто-ВСР, характерными для ЭЛРТ и ЮЛРТ, а также для спортсменов других видов спорта и для неспортсменов

Сравнение медиан показателей орто-ВСР у К. Д. (октябрь 2024 г.) с нашими неопубликованными данными, касающимися орто-ВСР у ЭЛРТ и ЮЛРТ, а также с данными литературы, касающимися величин ряда показателей орто-ВСР элитных лыжников, неквалифицированных лыжников, спортсменов других видов спорта и неспортсменов (Ефремова и др. 2015; Кудря 2009; Литвин и др. 2023; Михайлов 2017; DeMaria et al. 2021; Morlin et al. 2022; Schäfer et al. 2015), показало, что из 15 показателей орто-ВСР наличие синтеза НН-АХ у К. Д. в октябре 2024 г. косвенно отражают только три показателя, а именно орто-АМЛФ, орто-RRNN и орто-ЧСС.

Так, медиана орто-АМЛФ, которая, как известно, отражает активность СО АНС, у К. Д. в октябре 2024 г. составила 886 мс², у ЭЛРТ — 2496 мс², а у ЮЛРТ — 1592 мс². Значения орто-АМЛФ, по данным О. Н. Кудря (Кудря 2009), у хоккеистов составили 2058 мс², у пловцов — 1654 мс², а у тяжелоатлетов — 1735 мс²; по данным (Ефремова и др. 2015), у начинающих лыжников, в частности у симпатикотоников, они составили 890 мс², у нормотоников — 1302 мс², а у ваготоников — 1950 мс²; по данным В. М. Михайлова (Михайлов 2017), у мужчин-контрактников они составили 1204 мс²,

у спортсменов — 1234 мс², у легкоатлетов-разрядников — 1859 мс², у парашютистов — 1446 мс², у профессиональных футболистов — 1404 мс², а у 16-летних хоккеистов — 2165 мс²; по данным Ф. Б. Литвина с соавторами (Литвин и др. 2023), у пловцов (МС, 17–23 года) они составили 3771 мс². Итак, у К. Д. медиана орто-AMLF намного ниже, чем у ЭЛРТ и ЮЛРТ, и ниже, чем у представителей других видов спорта, и даже ниже, чем у спортсменов. Косвенно, это означает, что у К. Д. после семимесячного отсутствия тренировок сохраняется синтез НН-АХ (хотя и на более низком уровне, чем у действующих элитных лыжников), который при активном ортостазе тормозит активацию СО АНС, т. е. уменьшает медиану орто-AMLF.

Медиана орто-RRNN, которая отражает, как известно, активность ПО АНС, у спортсмена К. Д. в октябре 2024 г. составила 749 мс, у ЭЛРТ — 906 мс, а у ЮЛРТ — 705 мс. По данным В. М. Михайлова (Михайлов 2017), значения орто-RRNN у мужчин-контрактников составили 692 мс, у легкоатлетов-разрядников — 768 мс, у парашютистов — 702 мс, у футболистов — 844 мс, а у 16-летних хоккеистов — 755 мс; по данным ряда авторов (De Maria et al. 2021), у любителей бега на полумарафонские дистанции за 10 лет занятий она увеличилась с 765 мс до 856 мс; согласно данным других исследователей, у триатлонистов ее значения составили 915 мс, а у представителей кроссфита — 824 мс (Morlin et al. 2022), а у элитных лыжников-гонщиков из России, Норвегии, Швейцарии величина орто-RRNN варьирует в пределах от 817 мс до 848 мс (Schäfer et al. 2015).

Итак, у К. Д. в октябре 2024 г. медиана орто-RRNN была ниже, чем у элитных лыжников и элитных марафонцев, но выше, чем у юных лыжников и у спортсменов. Это косвенно указывает на наличие у К. Д. синтеза НН-АХ, уровень которого, однако, ниже, чем у элитных лыжников.

Медиана орто-ЧСС, которая отражает влияние ПО АНС на сердце, у спортсмена К. Д. в октябре 2024 г. составила 80,1 уд/мин, у ЭЛРТ — 66,2 уд/мин, у ЮЛРТ — 85,1 уд/мин. По данным В. М. Михайлова (Михайлов 2017), значения орто-ЧСС у мужчин-контрактников составили 86,7 уд/мин, у легкоатлетов-разрядников — 78,1 уд/мин, у парашютистов — 85,5 уд/мин, у профессиональных футболистов — 71,0 уд/мин, у 16-летних хоккеистов — 79,5 уд/мин.

Таким образом, у К. Д. в октябре 2024 г. медиана орто-ЧСС была выше, чем у элитных лыжников, но ниже, чем у юных лыжников и у спортсменов. Это, вероятно, отражает

наличие синтеза НН-АХ у К. Д., хотя уровень его ниже, чем у элитных лыжников.

Однако медианы остальных 12 (из 15) показателей орто-ВСП говорят об отсутствии синтеза НН-АХ у спортсмена К. Д. в октябре 2024 г., т. е. на момент окончания семимесячного отсутствия тренировок. В качестве примера приведем данные в отношении медианы ТР.

У спортсмена К. Д. в октябре 2024 г. она составила 1708 мс², у ЭЛРТ — 5317 мс², а у ЮЛРТ — 3241 мс². По данным О. Н. Кудря (Кудря 2009), у хоккеистов, пловцов и тяжелоатлетов значения орто-ТР составили соответственно 4189, 2899 и 3466 мс²; согласно Р. И. Ефремовой с соавторами (Ефремова и др. 2015), у начинающих лыжников-симпатикотоников они составили 2332 мс², у нормотоников — 4397 мс², а у ваготоников — 4973 мс²; по данным В. М. Михайлова (Михайлов 2017), у мужчин-контрактников они составили 2463 мс², у сотрудников компании «Нейрософт» (неспортсменов) — 1966 мс², у легкоатлетов-разрядников — 4144 мс², у парашютистов — 3730 мс², у футболистов — 3510 мс², у 16-летних хоккеистов — 4746 мс².

Итак, у К. Д. медиана орто-ТР намного ниже, чем у ЭЛРТ и ЮЛРТ, и ниже, чем у представителей других видов спорта, и почти такая же, как у спортсменов. Эти данные косвенно говорят о том, что у К. Д. после семимесячного отсутствия тренировок почти полностью прекращается синтез НН-АХ.

Изменение медиан дельты, т. е. разности между медианами соответствующих показателей клино-ВСП и орто-ВСП у элитного лыжника К. Д. к окончанию семимесячного отсутствия тренировок

Оценка дельты представляет, с нашей точки зрения, большой интерес, так как позволяет оценить влияние ПО АНС (и, вероятно, НН-АХ) на активность СО АНС, о чем детально сообщалось в одной из наших статей (Катаев и др. 2025с).

При анализе дельта-ВСП установлено, что у К. Д. из 15 показателей ВСП, которые мы анализировали, особый интерес представляют данные в отношении медиан дельта-AMLF/AMHF, дельта-pNN50 и дельта-SI (рис. 1 и 2), которые, как известно, отражают активность СО АНС. В частности, эти данные свидетельствуют о том, что при отсутствии тренировок снижается тормозное влияние ПО АНС и, вероятно, НН-АХ на активность СО АНС. Поэтому у К. Д. при реализации рефлекса Превеля (т. е. при реализации активного ортостаза) прирост активности СО АНС на фоне отсутствия

тренировок более выражен, чем при наличии тренировок.

Так, в отношении медианы дельта-AMLF/AMHF в таблице 1 и на рисунке 1 показано, что у К. Д. в июне 2019 г. (первая точка сравнения) она составила плюс 8,2 усл. ед., в июне 2020 г. (вторая точка сравнения) — плюс 13 усл. ед., а при отсутствии нагрузок, в том числе в апреле, июне, августе и в октябре 2024 г., она составила соответственно плюс 17,8, плюс 17,0, плюс 21,8 и плюс 25,8 усл. ед.

В отношении медианы дельта-pNN50% на рисунке 2 показано, что при наличии тренировочных нагрузок у К. Д. в июне 2019 г. она составила минус 83%, в июне 2020 г. — минус 88%, а при отсутствии нагрузок, в том числе в апреле, июне, августе и октябре 2024 г., она составила соответственно минус 96%, минус 97%, минус 97% и минус 97%.

На рисунке 2 в отношении медианы дельта-SI показано, что при наличии тренировочных нагрузок у К. Д. в июне 2019 г. она составила плюс 38 усл. ед., в июне 2020 г. — плюс 20 усл. ед., а при отсутствии нагрузок, в том числе в апреле, июне, августе и октябре 2024 г., она составила соответственно плюс 44, плюс 77, плюс 68 и плюс 97,3 усл. ед.

В определенной степени о снижении синтеза НН-АХ у К. Д. в октябре 2024 г. свидетельствуют и данные, касающиеся медианы дельта-AMHF. Как известно, AMHF отражает влияние ПО АНС на деятельность сердца. Установлено (табл. 1, рис. 1), что у К. Д. в июне 2019 г. медиана клино-AMHF при переходе в ортостаз снизилась на 91%, т. е. дельта составила минус 91%, в июне 2020 г. она снизилась на 93%, а при отсутствии нагрузок, в том числе в апреле, июне, августе и октябре 2024 г., она снижалась соответственно на 95, 97, 96 и 97%, что было статистически значимо больше, чем при наличии нагрузок ($p < 0,05$). Эти различия также, вероятно, являются следствием более сильного влияния СО АНС на деятельность сердца в условиях активного ортостаза, так как снижена активность ПО АНС и, вероятно, снижена продукция НН-АХ.

Ранее нами были предложены пять критериев наличия синтеза НН-АХ в сердце спортсмена, основанные на характере изменения медиан пяти показателей ВСР, в том числе TP, AMVLE, pNN50%, SDNN и MxDMn, при переходе человека из клиностаза в активный ортостаз (Катаев и др. 2025с). Все эти критерии указывают на частичное сохранение синтеза НН-АХ у К. Д. даже в конце семимесячного безтренировочного периода.

Анализ динамики показателей клино-ВСР, орто-ВСР и дельта-ВСР в процессе регресса спортивной брадикардии у элитного лыжника К. Д.

Анализ динамики медиан каждого из 15 показателей клино-ВСР, орто-ВСР и дельта-ВСР на протяжении семи месяцев отсутствия тренировочных нагрузок у К. Д. (табл. 1 и 2; рис. 1 и 2) свидетельствует о гетерохронности их изменения. В частности, в апреле 2024 г., т. е. спустя месяц после прекращения тренировок, существенно снижаются медианы клино- и орто-TP, клино- и орто-AMHF, орто-AMVLE, клино-AMLF, орто-HF%, клино- и орто-RRNN, орто-RMSSD и возрастают медианы орто-AMLF/AMHF, дельта-AMLF/AMHF, клино-ЧСС и орто-ЧСС. В июне 2024 г., т. е. спустя три месяца после прекращения тренировок, отмечено статистически значимое снижение медиан орто-AMLF, орто-SDNN, орто-MxDMn и рост медианы орто-SI. В августе 2024 г., т. е. спустя пять месяцев после прекращения тренировок, отмечено снижение медианы клино-RMSSD, клино-SDNN, клино-MxDMn и существенный рост медианы клино-SI. В октябре 2024 г., т. е. спустя семь месяцев после прекращения тренировок, отмечен рост медианы клино-AMLF/AMHF. При этом большинство показателей ВСР выходит на плато в августе и октябре 2024 г.

В целом, анализ динамики медиан показателей ВСР у элитного спортсмена К. Д. позволяет заключить, что первые достоверные признаки снижения ВСР, т. е. признаки регресса спортивной брадикардии, проявляются уже спустя месяц после прекращения тренировок на выносливость.

Обсуждение

Наши данные о динамике величин 15 показателей ВСР, зарегистрированной в условиях клиностаза (клино-ВСР) и активного ортостаза (орто-ВСР) у элитного лыжника К. Д., с одной стороны, подтверждают данные (Pereira et al. 2016) о снижении ВСР у элитных легкоатлето-стайеров при временном (на четыре недели) прекращении тренировок, а с другой — они показывают, что за семь месяцев изменения ВСР у элитного лыжника-гонщика более выражены. Кроме того, наши данные в определенной степени согласуются с данными литературы (Antunes et al. 2016; Chen et al. 2022; Coyle et al. 1984; D'Ascenzi et al. 2015; Martin et al. 1986; Massarotto et al. 2024; Morrison et al. 2023; Mujika, Padilla 2001; Obel, Davidson 2005; Petek et al. 2022), касающимися изменений в сердечно-сосудистой

и дыхательной системах, а также метаболизма у элитных спортсменов, тренирующихся на выносливость, но по каким-то причинам прекративших тренировки.

Проведенное исследование показывает, что внезапное снижение тренировочных нагрузок, направленных на развитие выносливости, но при сохранении бытовых двигательных нагрузок у элитного лыжника К. Д., судя по изменению медиан показателей клино-ВСП и орто-ВСП, существенно меняет процесс регуляции сердечной деятельности, в частности уменьшает влияние на деятельность сердца СО АНС и особенно ПО АНС, в том числе, вероятно, вследствие снижения синтеза НН-АХ, учитывая то, что возрастает активация СО АНС при реализации активного ортостатического теста (рефлекса Превеля). За семь месяцев безтренировочного процесса у элитного лыжника происходит почти полная утрата спортивной брадикардии, так как по многим показателям клино-ВСП и орто-ВСП в октябре 2024 г. бывший элитный лыжник-гонщик К. Д. уже почти не отличается от неспортсменов. Это означает, что утрата брадикардии, т. е. ее регресс, происходит значительно быстрее, чем формирование брадикардии.

Мы отдаем себе отчет в том, что описываемый нами случай — единичный, поэтому не исключаем, что у других элитных лыжников регресс брадикардии может протекать быстрее или, наоборот, медленнее.

В процессе нашего исследования мы базировались лишь на динамике медиан показателей клино- и орто-ВСП, при этом уделили большое внимание вопросу о том, сохраняется ли синтез НН-АХ при регрессии брадикардии и если сохраняется, то в какой степени. Конечно, в настоящее время нет прямых и неопровержимых доказательств того, что те или иные конкретные показатели ВСП отражают синтез НН-АХ. Наше предположение о том, что в процессе регрессии спортивной брадикардии синтез НН-АХ постепенно снижается, но даже в конце семимесячного безтренировочного периода он еще частично сохраняется, основано лишь на сравнении значений медиан показателей клино-ВСП и орто-ВСП, а не на прямых данных о синтезе НН-АХ. Поэтому требуется дальнейшее изучение данного вопроса, чтобы получить четкий ответ на него.

Относительно природы регресса спортивной брадикардии в данной статье выскажем лишь некоторые предположения, основанные на представлении о процессе адаптации к выполнению длительных аэробных нагрузок относительно высокой интенсивности, в результате которого формируется спортивная брадикардия (Braschler

et al. 2025; Massarotto et al. 2024; Mølmen et al. 2025; Mujika, Padilla 2001; Thomas et al. 2024).

Во-первых, при адаптации повышается сократительная активность сердца, возрастает эффективность активации бета₁-адренорецепторов, повышается синтез сократительных белков сердца, возрастает митохондриальный биогенез, коронарный кровоток в период мышечной активности, возрастает МПК, а также формируется антиапоптотическая, противовоспалительная и антиоксидантная системы сердца, компонентом которых является вагусный АХ и, вероятно, НН-АХ. Поэтому при тренировках на выносливость возрастает активность СО АНС и ПО АНС, а также, как мы полагаем, повышается синтез НН-АХ.

Очевидно, что прекращение тренировок на выносливость фактически уменьшает повреждающие воздействия на сердце, уменьшает потребность в высокой активности СО и ПО АНС, потребность в синтезе НН-АХ, высокой активности митохондрий и синтезе белков, потребность в формировании антиапоптотической, противовоспалительной и антиоксидантной систем сердца. Поэтому в условиях острого прекращения тренировочных нагрузок активность СО и ПО АНС, а также интенсивность синтеза НН-АХ снижаются намного быстрее, чем происходит формирование спортивной брадикардии. Ответ на вопрос, с участием каких механизмов совершается регресс спортивной брадикардии, требует исследования. Важность таких изысканий имеет значение для более глубокого понимания механизмов адаптации организма человека к выполнению длительных аэробных нагрузок относительно высокой интенсивности, в том числе для понимания механизмов становления спортивной брадикардии.

Конечно, вероятно, есть большая разница в том, как протекает регресс спортивной брадикардии в случае планомерного постепенного снижения объема тренировочных нагрузок и как он протекает при резком, внезапном прекращении тренировочных нагрузок, что само по себе является стрессом и своеобразной гиподинамией. Как известно, при истинной острой (внезапной) гиподинамией, т. е. при полном неиспользовании скелетных мышц активируются специальные белки, вызывающие атрофию мышечных волокон, т. е. белки-атрогены, и повышается продукция АФК (Gram et al. 2015; Memme et al. 2021), а также снижается интенсивность митохондриального биогенеза, интенсивность митофагии, интенсивность слияния митохондрий, способность синтезировать АТФ и многих белков, снижается активность рибосом,

но возрастает апоптоз миофибрилл (Memme et al. 2021). В основе всех этих изменений лежит быстрое (даже в течение одного дня) снижение экспрессии и активности белка PGC-1 α и других белков-регуляторов митохондриального биогенеза, в том числе таких, как NRF-1, NRF-2, ERR- α , TFAM, а также повышение экспрессии белков атрофии (Memme et al. 2021).

При гиподинамии и при неиспользовании скелетных мышц нарушается Ca²⁺-гомеостаз, который выражается в избыточной утечке ионов Ca²⁺ в цитозоль и в перегрузке митохондрий ионами Ca²⁺, что индуцирует апоптоз мышечных волокон (Memme et al. 2021). Не исключено, что перечисленные процессы могли иметь место и у элитного лыжника К. Д. в период внезапного прекращения тренировок, что способствует быстрому регрессу брадикардии. Возможны и другие факторы, которые определили скорость регресса брадикардии у К. Д. Но среди них ведущее место, вероятнее всего, принадлежит стрессу, вызванному незапланированным прекращением тренировочных нагрузок, которые спортсмен К. Д. непрерывно выполнял на протяжении 21 года, начиная с 10 лет. Но влияние всех этих факторов в этой работе мы не анализировали. В то же время наши данные демонстрируют, что для достижения высоких результатов в лыжных гонках, а следовательно, для формирования спортивной брадикардии, т. е. наличия высокой активности СО АНС, ПО АНС и синтеза НН-АХ кардиомиоцитами, необходимы регулярные физические тренировки в течение длительного времени. Например, К. Д., начав регулярные тренировки в 10 лет, стал мастером спорта России лишь в 19 лет.

Во-вторых, наши данные показывают, что отсутствие тренировочных нагрузок в течение даже одного месяца снижает активность СО АНС, ПО АНС и, вероятно, интенсивность синтеза НН-АХ. Это доказывает, что успешность развития выносливости определяется периодичностью и постоянством тренировочного процесса. С этих позиций можно утверждать, что гиподинамия, характерная для большинства населения (неспортсменов), является одной из ведущих причин развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, так как в этом случае уровень синтеза НН-АХ в сердце настолько низкий, что он не защищает сердце от стрессов, возникающих в быту и/или на производстве. В этом аспекте можно утверждать, что регистрация клино-BCP как безопасный неинвазивный метод исследования может широко использоваться при мониторинге (диспансеризации) здоровья взрослого населения. Особенно важно

его применение в спортивной медицине, в том числе при сопровождении тренировочного процесса лыжников-гонщиков и представителей других видов спорта, развивающих выносливость.

Выводы

1. Регистрация BCP в условиях клиностаза выявила, что у элитного лыжника К. Д. по прошествии семи месяцев с момента вынужденного прекращения тренировочных нагрузок медианы 10 показателей клино-BCP (TP, AMHF, HF%, AMVLF, AMLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN, MxDMn) статистически значимо снижаются до уровня, характерного для неспортсменов, а медианы трех показателей (VLF%, ЧСС, SI) возрастают и лишь медианы двух показателей (LF%, AMLF/AMHF) не меняются. Регистрация BCP в условиях активного ортостаза показала, что за этот же период 11 показателей орто-BCP снижаются до уровня, характерного для неспортсменов (TP, AMHF, HF%, AMVLF, VLF%, AMLF, RRNN, pNN50%, RMSSD, SDNN и MxDMn), а медианы четырех показателей (LF%, AMLF/AMHF, ЧСС и SI) возрастают.

2. Для изменения показателей клино-BCP и орто-BCP характерна гетерохрония. Первые статистически значимые изменения наблюдаются уже спустя месяц после прекращения тренировок — это снижение медиан клино- и орто-TP, клино- и орто-AMHF, орто-AMVLF, клино-AMLF, орто-HF%, клино- и орто-RRNN, орто-RMSSD, а также рост медиан орто- и дельта-AMLF/AMHF, клино- и орто-ЧСС. Спустя три месяца после прекращения тренировок снижаются медианы орто-AMLF, орто-SDNN, орто-MxDMn и возрастает медиана орто-SI. Спустя пять месяцев снижаются медианы клино-RMSSD, клино-SDNN, клино-MxDMn и возрастает медиана клино-SI, а спустя семь месяцев отмечен рост медианы клино-AMLF/AMHF. При этом большинство показателей BCP выходит на плато уже спустя пять или семь месяцев после прекращения тренировочных нагрузок.

3. Прекращение тренировочных нагрузок, направленных на развитие выносливости, сопровождается снижением активности СО АНС, и особенно снижением активности ПО АНС, в том числе, вероятно, снижением синтеза НН-АХ, но наличие которого даже после семи месяцев прекращения тренировок еще имеется у К. Д., судя по медианам таких показателей, как орто-VLF%, орто-AMLF, клино-LF%, клино- и орто-AMLF/AMHF, клино- и орто-RRNN, клино- и орто-ЧСС и орто-SI. О частичном сохранении синтеза НН-АХ у К. Д. свидетельствуют

пять критериев наличия синтеза НН-АХ, основанные на изменении медиан TP, AMVLE, pNN50%, SDNN и MxDMn при переходе из клиностаза в активный ортостаз.

4. Снижение активности ПО АНС, в том числе, вероятно, снижение синтеза НН-АХ, сопровождается более выраженным повышением активности СО АНС при переходе из клиностаза в активный ортостаз, о чем говорит рост медиан дельта-AMHF, дельта-AMLF/AMHF, дельта-pNN50 и дельта SI.

5. Для становления спортивной брадикардии требуются многолетние тренировочные нагрузки аэробного характера, но для ее регресса достаточен сравнительно короткий промежуток времени, судя по данным элитного лыжника К. Д., — не более семи месяцев при полном отсутствии тренировочных нагрузок.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Вятского государственного университета (Киров) от 11.01.2022 г., протокол № 2.

Ethics Approval

All procedures were conducted in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (1964) and its subsequent amendments. The study protocol was approved by the Institutional Bioethics Committee of Vyatka State University (Kirov) (Minutes of the Meeting No. 2, 11 January 2022).

Вклад авторов

а. Катаев Денис Анатольевич — сбор и обработка материала, анализ литературы, написание статьи;

б. Циркин Виктор Иванович — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, написание статьи;

в. Трухин Андрей Николаевич — научное редактирование, оформление статьи и необходимой документации;

г. Трухина Светлана Ивановна — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, оформление статьи и необходимой документации.

Author Contributions

a. Denis A. Kataev — data collection and analysis, literature review, manuscript drafting;

b. Viktor I. Tsirkin — study conception and design, literature analysis, manuscript drafting;

c. Andrey N. Trukhin — critical revision, manuscript preparation and documentation;

d. Svetlana I. Trukhina — study conception and design, critical revision, manuscript preparation and documentation.

Список сокращений

АНС — автономная нервная система; АХ — ацетилхолин; ВСР — вариабельность сердечного ритма; МПК — максимальное потребление кислорода; МС — мастер спорта; ОПН — общая продолжительность нагрузки; ПН₁₋₃ — продолжительность аэробной нагрузки; ПН₄₋₅ — продолжительность анаэробной нагрузки; ПО — парасимпатический отдел АНС; СО — симпатический отдел АНС; РТ — Республика Татарстан; УТС — учебно-тренировочный сбор; ЭЛРТ — элитные лыжники Республики Татарстан; ЮЛРТ — юные лыжники Республики Татарстан.

Спектральные показатели ВСР: TP — общая мощность спектра; HF — мощность быстрых волн; LF — мощность медленных волн; VLF — мощность очень медленных волн; HF%, LF% и VLF% — относительная мощность HF-, LF- и VLF-волн, выраженная в процентах к TP. Временные показатели ВСР: SI — стресс-индекс, или индекс напряжения; RRNN — длительность нормальных интервалов RR; pNN50% — отношение последовательных интервалов NN, различие между которыми превышает 50 мс, в процентах к общему числу нормальных (NN) интервалов RR; RMSSD — квадратный корень из среднего квадрата разностей величин последовательных пар интервалов NN.

List of abbreviations

ANS — autonomous nervous system; ACh — acetylcholine; DL₁₋₃ — duration of aerobic load; DL₄₋₅ — duration of anaerobic load; ESRT — elite skiers of the Republic of Tatarstan; HRV — heart rate variability; MOS — maximum oxygen consumption; MS — Master of Sports; PD — ANS parasympathetic department; RT — Republic of Tatarstan; SD — ANS sympathetic department; TC — training camp; TDL — total duration of load; YUSRT — young skiers of the Republic of Tatarstan.

HRV spectral parameters: TP — total spectrum power; HF — power of fast waves; LF — slow wave power; VLF — power of very slow waves; HF%, LF%, and VLF% — relative power of HF-, LF-, and VLF waves expressed as a percentage of TP. HRV time-domain parameters: pNN50% — proportion of consecutive NN intervals, differing by more than 50 ms, as a percentage of the total number of normal (NN) RR intervals; RMSSD — square root of the mean of the squared differences between consecutive pairs of NN intervals; RRNN — duration of normal RR intervals; SI — stress index, or tension index.

Литература

- Баталов, А. Г., Сенатская, В. Г., Шукин, А. В. (2020) Соревновательная результативность в лыжном марафоне на 50 км на Олимпийских играх и чемпионатах мира за весь период их проведения (с 1924 по 2019 гг.). *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*, т. 15, № 2, с. 9–16. <https://doi.org/10.14526/2070-4798-2020-15-2-9-16>
- Есева, Т. А., Варламова, Н. Г., Логинова, Т. П. и др. (2018) Компьютерная модель представления результатов обследования по тренировочным зонам у лыжников-гонщиков. *Известия Коми научного центра УрО РАН*, № 4 (36), с. 25–30.
- Ефремова, Р. И., Спицин, А. П., Воронина, Г. А. (2015) Реактивность регуляторных систем юных лыжников в зависимости от типа вегетативной регуляции. *Вятский медицинский вестник*, № 4, с. 15–18.
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Завалин, Н. С. и др. (2023) Динамика TP, HF-, LF- и VLF-волн кардиоинтервалограммы (в условиях клиностаза) элитного лыжника-гонщика в подготовительном, соревновательном и переходном периодах в зависимости от объема и интенсивности тренировочных нагрузок. *Физиология человека*, т. 49, № 5, с. 87–100. <https://doi.org/10.31857/S0131164623700303>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2025a) Величины показателей variability сердечного ритма, зарегистрированные в условиях активного ортостаза у элитных лыжников-гонщиков, как отражение спортивной ваготонии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*, т. 15, № 3, с. 48–60.
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2025b) Динамика 15 показателей кардиоинтервалограммы (в условиях клиностаза) элитных лыжников-гонщиков в подготовительном, соревновательном и переходном периодах. *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 97–124. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-97-124>
- Катаев, Д. А., Циркин, В. И., Трухин, А. Н., Трухина, С. И. (2025c) Показатели кардиоинтервалограммы в условиях клиностаза и ортостаза у элитных лыжников-гонщиков в течение годового макроцикла. *Физиология человека*, т. 51, № 2, с. 96–119.
- Кудря, О. Н. (2009) Влияние физических нагрузок разной направленности на variability ритма сердца у спортсменов. *Бюллетень сибирской медицины*, т. 8, № 1, с. 36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-36-42>
- Литвин, Ф. Б., Калабин, О. В., Брук, Т. М. (2023) Групповые и индивидуальные особенности variability сердечного ритма у квалифицированных юношей-пловцов. *Современные вопросы биомедицины*, т. 7, № 3 (24), статья 37.
- Михайлов, В. М. (2017) *Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму)*. Иваново: Нейрософт, 516 с.
- Новикова, Н. Б., Котелевская, Н. Б., Головачев, А. И. (2022) Сравнительный анализ результативности сильнейших лыжников-гонщиков в юношеском и взрослом возрасте. *Теория и практика физической культуры*, № 3, с. 97–99.
- Стентон, Г. (1998) *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика, 459 с.
- Antunes, H. K. M., Leite, G. S. F., Lee, K. S. et al. (2016) Exercise deprivation increases negative mood in exercise-addicted subjects and modifies their biochemical markers. *Physiology & Behavior*, vol. 156, pp. 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.028>
- Braczko, F., Fischl, S. R., Reinders, J. et al. (2024) Activation of the nonneuronal cholinergic cardiac system by hypoxic preconditioning protects isolated adult cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 327, no. 1, pp. 70–79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00211.2024>

- Braschler, L., Nikolaidis, P. T., Thuany, M. et al. (2025) Physiology and Pathophysiology of marathon running: A narrative review. *Sports Medicine - Open*, vol. 11, no. 1, article 10. <https://doi.org/10.1186/s40798-025-00810-3>
- Chen, Y. T., Hsieh, Y. Y., Ho, J. Y. et al. (2022) Two weeks of detraining reduces cardiopulmonary function and muscular fitness in endurance athletes. *European Journal of Sport Science*, vol. 22, no. 3, pp. 399–406. <https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1880647>
- Coyle, E. F., Martin, W. H. 3rd, Sinacore, D. R. et al. (1984). Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, vol. 57, no. 6, pp. 1857–1864. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.57.6.1857>
- D'Ascenzi, F., Pelliccia, A., Cameli, M. et al. (2015) Dynamic changes in left ventricular mass and in fat-free mass in top-level athletes during the competitive season. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 22, no. 1, pp. 127–134. <https://doi.org/10.1177/2047487313505820>
- De Maria, B., de Oliveira Gois, M., Catai, A. M. et al. (2021) Ten-year follow-up of cardiac function and neural regulation in a group of amateur half-marathon runners. *Open Heart*, vol. 8, no. 1, article e001561. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001561>
- Gram, M., Vigelsø, A., Yokota, T. et al. (2015) Skeletal muscle mitochondrial H₂O₂ emission increases with immobilization and decreases after aerobic training in young and older men. *Journal of Physiology*, vol. 593, no. 17, pp. 4011–4027. <https://doi.org/10.1113/JP270211>
- Kakinuma, Y. (2021) Characteristic effects of the cardiac non-neuronal acetylcholine system augmentation on brain functions. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 2, article 545. <https://doi.org/10.3390/ijms22020545>
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024) Sports vagotonia as a result of increased synthesis of non-neuronal acetylcholine by cardiomyocytes. *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 7, no. 3, article 555711. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2024.07.555711>
- Landolfi, E. (2012) Exercise addiction. *Sports Medicine*, vol. 43, no. 2, pp. 111–119. <https://doi.org/10.1007/s40279-012-0013-x>
- Martin, W. H. 3rd, Coyle, E. F., Bloomfield, S. A. et al. (1986) Effects of physical deconditioning after intense endurance training on left ventricular dimensions and stroke volume. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 7, no. 5, pp. 982–989. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80215-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80215-7)
- Massarotto, R. J., Campbell, A. J., Kreiter, E. et al. (2024) Effects of detraining on left ventricular mass in endurance-trained individuals: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 31, no. 4, pp. 415–424. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad327>
- Memme, J. M., Slavin, M., Moradi, N., Hood, D. A. (2021) Mitochondrial bioenergetics and turnover during chronic muscle disuse. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 10, article 5179. <https://doi.org/10.3390/ijms22105179>
- Mølmen, K. S., Almquist, N. W., Skattebo, Ø. (2025) Effects of exercise training on mitochondrial and capillary growth in human skeletal muscle: A systematic review and meta-regression. *Sports Medicine*, vol. 55, no. 1, pp. 115–144. <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02120-2>
- Morlin, M. T., da Cruz, C. J. G., Guimarães, F. E. R. et al. (2022) High-intensity interval training combined with different types of exercises on cardiac autonomic function. an analytical cross-sectional study in CrossFit® athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 20, no. 1, article 634. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010634>
- Morrison, B. N., George, K., Kreiter, E. et al. (2023) Effects of endurance exercise training on left ventricular structure in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 30, no. 9, pp. 772–793. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad023>
- Mujika, I., Padilla, S. (2001) Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 33, no. 3, pp. 413–421. <https://doi.org/10.1097/00005768-200103000-00013>
- Obel, O. A., Davidson, C. (2005) Arrhythmias in an athlete: The effect of de-training. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 81, no. 951, pp. 62–64. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.021493>
- Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A. et al. (2021) Non-neuronal cardiac acetylcholine system playing indispensable roles in cardiac homeostasis confers resiliency to the heart. *Journal of Physiological Sciences*, vol. 71, no. 1, article 2. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00787-6>
- Pereira, L. A., Nakamura, F. Y., Castilho, C. et al. (2016) The impact of detraining on cardiac autonomic function and specific endurance and muscle power performances of high-level endurance runners. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, vol. 56, no. 12, pp. 1583–1591.
- Petek, B. J., Groezinger, E. Y., Pedlar, C. R. et al. (2022) Cardiac effects of detraining in athletes: A narrative review. *Annals of Physical Medicine & Rehabilitation*, vol. 65, no. 4, article 101581. <https://doi.org/10.1016/j.jrehab.2021.101581>
- Schäfer, D., Gjerdalen, G. F., Solberg, E. E. et al. (2015) Sex differences in heart rate variability: A longitudinal study in international elite cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 115, no. 10, pp. 2107–2114. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3190-0>
- Thomas, A. C. Q., Stead, C. A., Burniston, J. G., Phillips, S. M. (2024) Exercise-specific adaptations in human skeletal muscle: Molecular mechanisms of making muscles fit and mighty. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 223, pp. 341–356. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.010>

References

- Antunes, H. K. M., Leite, G. S. F., Lee, K. S. et al. (2016) Exercise deprivation increases negative mood in exercise-addicted subjects and modifies their biochemical markers. *Physiology & Behavior*, vol. 156, pp. 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.028> (In English)
- Batalov, A. G., Senatskaya, V. G., Shchukin, A. V. (2020) Competitive effectiveness in 50 km skiing marathon at winter Olympic games and world championships during the whole period of their organization (Since 1924 till 2019). *Russian Journal Of Physical Education and Sport*, vol. 15, no. 2, pp. 9–16. <https://doi.org/10.14526/2070-4798-2020-15-2-9-16> (In Russian)
- Braczko, F., Fischl, S. R., Reinders, J. et al. (2024) Activation of the nonneuronal cholinergic cardiac system by hypoxic preconditioning protects isolated adult cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 327, no. 1, pp. 70–79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00211.2024> (In English)
- Braschler, L., Nikolaidis, P. T., Thuany, M. et al. (2025) Physiology and Pathophysiology of marathon running: A narrative review. *Sports Medicine-Open*, vol. 11, no. 1, article 10. <https://doi.org/10.1186/s40798-025-00810-3> (In English)
- Chen, Y. T., Hsieh, Y. Y., Ho, J. Y. et al. (2022) Two weeks of detraining reduces cardiopulmonary function and muscular fitness in endurance athletes. *European Journal of Sport Science*, vol. 22, no. 3, pp. 399–406. <https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1880647> (In English)
- Coyle, E. F., Martin, W. H. 3rd, Sinacore, D. R. et al. (1984) Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, vol. 57, no. 6, pp. 1857–1864. <https://doi.org/10.1152/jappl.1984.57.6.1857> (In English)
- D'Ascenzi, F., Pelliccia, A., Cameli, M. et al. (2015) Dynamic changes in left ventricular mass and in fat-free mass in top-level athletes during the competitive season. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 22, no. 1, pp. 127–134. <https://doi.org/10.1177/2047487313505820> (In English)
- De Maria, B., de Oliveira Gois, M., Catai, A. M. et al. (2021) Ten-year follow-up of cardiac function and neural regulation in a group of amateur half-marathon runners. *Open Heart*, vol. 8, no. 1, article e001561. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001561> (In English)
- Efremova, R. I., Spitsin, A. P., Voronina, G. A. (2015) Reactivity of young skiers' regulatory system in different types of vegetative regulation. *Medical Newsletter of Vyatka*, no. 4, pp. 15–18. (In Russian)
- Eseva, T. A., Varlamova, N. G., Loginova, T. P. et al. (2018) Computer model of presentation of the medical examination results on the training zones of skiers-racers. *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences*, no. 4 (36), pp. 25–30. (In Russian)
- Gram, M., Vigelsø, A., Yokota, T. et al. (2015) Skeletal muscle mitochondrial H₂O₂ emission increases with immobilization and decreases after aerobic training in young and older men. *Journal of Physiology*, vol. 593, no. 17, pp. 4011–4027. <https://doi.org/10.1113/JP270211> (In English)
- Kakinuma, Y. (2021) Characteristic effects of the cardiac non-neuronal acetylcholine system augmentation on brain functions. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 2, article 545. <https://doi.org/10.3390/ijms22020545> (In English)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2024) Sports vagotonia as a result of increased synthesis of non-neuronal acetylcholine by cardiomyocytes. *Anatomy Physiology & Biochemistry International Journal*, vol. 7, no. 3, article 555711. <https://doi.org/10.19080/APBIJ.2024.07.555711> (In English)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2025a) Values of heart rate variability indices recorded under conditions of active orthostasis for elite ski racers, as a reflection of sports vagotonia. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ: Rehabilitation, Doctor, and Health"*, vol. 15, no. 3, pp. 48–60. (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2025b) Training-phase-dependent dynamics of 15 heart rate variability parameters in elite cross-country skiers during clinostasis. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 97–124. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-97-124> (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Trukhin, A. N., Trukhina, S. I. (2025c) Cardiointervalogram indicators in clinostasis and orthostasis in elite ski racers in the course of the annual macrocycle. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 51, no. 2, pp. 152–173. (In Russian)
- Kataev, D. A., Tsirkin, V. I., Zavalin, N. S. et al. (2023) Dynamics of TP, HF-, LF- and VLF- Waves of the Cardiointervalogram (in Clinostasis Conditions) of an elite ski racer in the preparatory, competitive and transitional periods, depending on the volume and intensity of training loads. *Human Physiology*, vol. 49, no. 5, pp. 87–100. <https://doi.org/10.31857/S0131164623700303> (In Russian)
- Kudrya, O. N. (2009) The influence of the different direction physical tensions for heart rate variability of the sportsmen. *Bulletin of Siberian Medicine*, vol. 8, no. 1, pp. 36–43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-36-42> (In Russian)
- Landolfi, E. (2012) Exercise addiction. *Sports Medicine*, vol. 43, no. 2, pp. 111–119. <https://doi.org/10.1007/s40279-012-0013-x> (In English)
- Litvin, F. B., Kalabin, O. V., Bruk, T. M. (2023) Group and individual features of heart rate variability in qualified swimmers. *Modern Issues of Biomedicine*, vol. 7, no. 3 (24), article 37. (In Russian)

- Martin, W. H. 3rd, Coyle, E. F., Bloomfield, S. A. et al. (1986) Effects of physical deconditioning after intense endurance training on left ventricular dimensions and stroke volume. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 7, no. 5, pp. 982–989. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(86\)80215-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(86)80215-7) (In English)
- Massarotto, R. J., Campbell, A. J., Kreiter, E. et al. (2024) Effects of detraining on left ventricular mass in endurance-trained individuals: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 31, no. 4, pp. 415–424. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad327> (In English)
- Memme, J. M., Slavin, M., Moradi, N., Hood, D. A. (2021) Mitochondrial bioenergetics and turnover during chronic muscle disuse. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 10, article 5179. <https://doi.org/10.3390/ijms22105179> (In English)
- Mikhaylov, V. M. (2017) *Heart rate variability (new look at the old paradigm)*. Ivanovo: Neurosoft Publ., 516 p. (In Russian)
- Mølmen, K. S., Almquist, N. W., Skattebo, Ø. (2025) Effects of exercise training on mitochondrial and capillary growth in human skeletal muscle: A systematic review and meta-regression. *Sports Medicine*, vol. 55, no. 1, pp. 115–144. <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02120-2> (In English)
- Morlin, M. T., da Cruz, C. J. G., Guimarães, F. E. R. et al. (2022) High-intensity interval training combined with different types of exercises on cardiac autonomic function. an analytical cross-sectional study in CrossFit® athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 20, no. 1, article 634. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010634> (In English)
- Morrison, B. N., George, K., Kreiter, E. et al. (2023) Effects of endurance exercise training on left ventricular structure in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 30, no. 9, pp. 772–793. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad023> (In English)
- Mujika, I., Padilla, S. (2001) Cardiorespiratory and metabolic characteristics of detraining in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 33, no. 3, pp. 413–421. <https://doi.org/10.1097/00005768-200103000-00013> (In English)
- Novikova, N. B., Kotelevskaya, N. B., Golovachev, A. I. (2022) Competitive analysis of performance of strongest junior and senior crosscountry skiers. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*, no. 3, pp. 97–99. (In Russian)
- Obel, O. A., Davidson, C. (2005) Arrhythmias in an athlete: The effect of de-training. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 81, no. 951, pp. 62–64. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.021493> (In English)
- Oikawa, S., Kai, Y., Mano, A. et al. (2021) Non-neuronal cardiac acetylcholine system playing indispensable roles in cardiac homeostasis confers resiliency to the heart. *Journal of Physiological Sciences*, vol. 71, no. 1, article 2. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00787-6> (In English)
- Pereira, L. A., Nakamura, F. Y., Castilho, C. et al. (2016) The impact of detraining on cardiac autonomic function and specific endurance and muscle power performances of high-level endurance runners. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, vol. 56, no. 12, pp. 1583–1591. (In English)
- Petek, B. J., Groezinger, E. Y., Pedlar, C. R. et al. (2022) Cardiac effects of detraining in athletes: A narrative review. *Annals of Physical Medicine & Rehabilitation*, vol. 65, no. 4, article 101581. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101581> (In English)
- Schäfer, D., Gjerdalen, G. F., Solberg, E. E. et al. (2015) Sex differences in heart rate variability: A longitudinal study in international elite cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 115, no. 10, pp. 2107–2114. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3190-0> (In English)
- Stenton, G. (1998) *Medical and biological statistics*. Moscow: Praktika Publ., 459 p. (In Russian)
- Thomas, A. C. Q., Stead, C. A., Burniston, J. G. et al. (2024) Exercise-specific adaptations in human skeletal muscle: Molecular mechanisms of making muscles fit and mighty. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 223, pp. 341–356. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.010> (In English)



УДК 612.8

EDN XNQXQC

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-289-296>

Когнитивно-двигательные показатели в динамике выполнения физической нагрузки

А. С. Братанов ^{✉1}, А. Н. Смелышева ¹, О. А. Каплунов ², О. А. Архипова ¹

¹ Курганский государственный университет, 640020, Россия, Курган, ул. Советская, д. 63, стр. 4

² Волгоградский государственный медицинский университет,
400066, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Сведения об авторах

Александр Сергеевич Братанов, SPIN-код: 9270-5588, ORCID: 0009-0005-0091-0113, e-mail: omarion@bk.ru

Лада Николаевна Смелышева, SPIN-код: 4368-7885, Scopus AuthorID: 56901868200, ResearcherID: AAI-3514-2021, ORCID: 0000-0003-2459-749X, e-mail: vip.smelysheva@mail.ru

Олег Анатольевич Каплунов, SPIN-код: 2973-2108, Scopus AuthorID: 6506987988, ResearcherID: O-1329-2016, ORCID: 0000-0001-6634-4162, e-mail: volortho@mail.ru

Ольга Алексеевна Архипова, SPIN-код: 1302-5065, ORCID: 0000-0001-8368-0475, e-mail: Arhipova2109@yandex.ru

Для цитирования: Братанов, А. С., Смелышева, А. Н., Каплунов, О. А., Архипова, О. А. (2026) Когнитивно-двигательные показатели в динамике выполнения физической нагрузки. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 289–296. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-289-296> EDN XNQXQC

Получена 7 апреля 2026; прошла рецензирование 18 апреля 2026; принята 19 апреля 2026.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. С. Братанов, А. Н. Смелышева, О. А. Каплунов, О. А. Архипова (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии](#) CC BY 4.0.

Аннотация. Представлены результаты влияния дозированной физической нагрузки на показатели сложных когнитивно-двигательных реакций у здоровых девушек. Исследовались когнитивно-двигательные реакции — треморометрия, контактная координациометрия (КК), касания пластины (КП) с учетом показателей амплитуды, времени выполнения, частоты касаний. Дозированная физическая нагрузка оказывала различное влияние на паттерны когнитивно-двигательных показателей у девушек с различным исходным тонусом вегетативной нервной системы. Наиболее сбалансированный и экономичный тип реагирования при нормотонии был продемонстрирован в покое, однако функциональная проба в виде физической нагрузки выявила изменение регуляторных механизмов, развитие утомления и снижение точности сенсомоторного реагирования. При симпатикотонии выявлен парадоксальный эффект — повышенная «исходная стоимость» поддержания тонуса (высокий тремор в покое) сменялась уменьшением тремора и снижением избыточного нервно-мышечного напряжения, оптимизируя моторный контроль и раскрывая высокий адаптационный потенциал. При ваготонии показана низкая устойчивость к нагрузке по показателям координации, но сохранение точности, необходимость мобилизации реакции тремора и координации, переход на более осторожный, контролируемый режим движений.

Ключевые слова: когнитивно-двигательные показатели, треморометрия, координациометрия, физический стресс, тонус вегетативной нервной системы

Cognitive and motor parameters in the dynamics of physical activity

A. S. Bratanov^{✉1}, L. N. Smelysheva¹, O. A. Kaplunov², O. A. Arkhipova¹

¹ Kurgan State University, 63 (4) Sovetskaya Str., Kurgan 640020, Russia

² Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400066, Russia

Authors

Alexander S. Bratanov, SPIN: 9270-5588, ORCID: 0009-0005-0091-0113, e-mail: omarion@bk.ru

Lada N. Smelysheva, SPIN: 4368-7885, Scopus AuthorID: [56901868200](https://orcid.org/56901868200), ResearcherID: [AAI-3514-2021](https://orcid.org/AAI-3514-2021), ORCID: 0000-0003-2459-749X, e-mail: vip.smelysheva@mail.ru

Oleg A. Kaplunov, SPIN: 2973-2108, Scopus AuthorID: [6506987988](https://orcid.org/6506987988), ResearcherID: [O-1329-2016](https://orcid.org/O-1329-2016), ORCID: 0000-0001-6634-4162, e-mail: volortho@mail.ru

Olga A. Arkhipova, SPIN: 1302-5065, ORCID: 0000-0001-8368-0475, e-mail: Arhipova2109@yandex.ru

For citation: Bratanov, A. S., Smelysheva, L. N., Kaplunov, O. A., Arkhipova, O. A. (2026) Cognitive and motor parameters in the dynamics of physical activity. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 289–296. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-289-296> EDN XNXXQC

Received 7 April 2026; reviewed 18 April 2026; accepted 19 April 2026.

Funding: The study had no any financial support.

Copyright: © A. S. Bratanov, L. N. Smelysheva, O. A. Kaplunov, O. A. Arkhipova (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract. The article discusses the results of the effect of dosed physical activity on the parameters of complex cognitive and motor reactions in healthy girls. The study analyzed cognitive and motor reactions: tremorometry, contact coordination (CC), and plate touches (CP), with assessment of amplitude, execution time, and touch frequency. Dosed physical activity had a different impact on the patterns of cognitive and motor performance in girls with different initial tone of the autonomic nervous system. In normotonia, the most balanced and economical type of response was demonstrated at rest; however, a functional test in the form of physical activity revealed a shift in regulatory mechanisms, the development of fatigue, and a decrease in sensorimotor accuracy. In sympathicotonia, a paradoxical effect was observed — the elevated ‘initial cost’ of maintaining tone (high tremor at rest) was replaced by a reduction in tremor and a decrease in excessive neuromuscular tension, which optimized motor control and revealed high adaptive potential. In vagotonia, low stress resistance was noted with regard to coordination, but accuracy was maintained, along with the need to mobilize tremor and coordination responses and a switch to a more cautious, controlled mode of movement.

Keywords: cognitive and motor parameters, tremorometry, coordination, physical stress, autonomic nervous system tone

Введение

Когнитивно-двигательные функции, такие как тремор или координация, важны в тренировочном процессе у спортсменов и спортивной медицине, в военной подготовке, при работе диспетчеров и еще многих других профессиях. По показателям этих функций можно судить о состоянии двигательной системы в целом, о тонкой моторной настройке, прогнозировать ее развитие и делать выводы о восстановлении. С точки зрения теории функциональных систем П. К. Анохина, моторный акт и его вегетативное сопровождение являются единой функциональной системой, в которой вегетативная нервная система обеспечивает внутренние условия для достижения внешнего двигательного результата (Анохин 1974).

Контактная координациометрия (КК) и треморометрия — это методы объективной количественной оценки параметров координации движений через выполнение задач, требующих взаимодействия с физическим оборудованием. В отличие от субъективных оценок, она предоставляет числовые данные о скорости, точности и стабильности движений, что важно при диагностике неврологических расстройств, оценке реабилитации в спортивной медицине (Баранов 2017). Поведенческие паттерны, обуславливающиеся деятельностью треморометрии и КК, также важны при прогнозе различной патологии нервной системы (Perry et al. 2011).

На психофизиологическое состояние человека влияет сложный набор как внешних, так и внутренних факторов, определяющих его уникальный опыт и реакцию на окружающий

мир. При этом есть объективные детерминанты, которые включают в себя возраст, пол, общее состояние организма, а также длительность и качество активного восстановления сил, факторы, поддающиеся относительно прямому измерению и учету (Курганова, Панина 2016).

Следует обратить внимание, что физические упражнения способны воздействовать на системы, поддерживающие целостность и выживаемость клеток, и могут быть использованы для противостояния пагубным последствиям болезней и старения для здоровья мозга и когнитивных функций. Любая моторная задача является целью, ради которой формируется функциональная система. В нее как обязательные компоненты включаются и моторные (управление скелетными мышцами), и вегетативные (обеспечение мышцы энергией, удаление метаболитов) звенья. Надо обращать внимание на то, как интенсивность и длительность занятий спортом сказываются на когнитивных функциях (Шаханова, Беданоква 2012).

Чрезмерная нагрузка может привести к усталости и временному снижению когнитивных способностей (McPhee et al. 2020). В этой связи интерес представляют индивидуальные реакции адаптации к нагрузке, связанные с уровнем вегетативного регулирования.

Цель исследования — описать паттерны сложных когнитивно-двигательных актов при различном вегетативном контроле и оценить, как физическая активность влияет на их эффективность.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе лаборатории «Физиология экстремальных состояний» академической кафедры «Анатомия и физиология человека» имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А. П. Кузнецова ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет». Обследованы 72 девушки-студентки в возрасте 18–22 лет. Допустимым критерием включения в выборку являлась основная медицинская группа (Приказ Министерства здравоохранения РФ № 124н... 2019).

Дизайн исследования включал два этапа.

На первом этапе в фоновых условиях всех девушек разделили на три группы согласно показателям доминирования одного из отделов вегетативной нервной системы (ВНС): ваготония ($n = 16$), симпатикотония ($n = 23$), нормотония ($n = 33$). Исходный тонус ВНС исследовали на аппаратно-программном комплексе «Вари-

кард 2.51» (Баевский, Иванов 2001). Девушкам предлагались две методики исследования — треморометрия и контактная координиометрия. Для диагностики показателей использовали аппаратно-программный комплекс «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт»).

На втором этапе эти показатели исследовали после выполнения дозированной физической нагрузки. В качестве нагрузки предлагалась работа на велоэргометре в течение 30 мин с частотой педалирования 60 в мин. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 6. Характер распределения изучаемых признаков, тип данных и дизайн исследования обусловили выбор методов для статистического анализа. Предварительно полученные результаты были подвергнуты проверке на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Так как распределение показателей не противоречило нормальному (согласно критерию Колмогорова — Смирнова), для оценки достоверности различий между фоновыми значениями и показателями после нагрузки использовали параметрический t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05 (вероятность не менее 95%).

Результаты исследования

Нами установлено, что физическая нагрузка вызывала минимальные изменения тремора и координации в общей группе обследованных, отмечалась лишь тенденция к увеличению показателей амплитуды и частоты (табл. 1).

С целью характеристики вклада ВНС в регуляцию когнитивно-двигательных процессов всех обследованных, как уже упоминалось, разделили на группы по показателям исходного вегетативного тонуса. В таблице 2 представлены показатели девушек с преобладанием парасимпатического тонуса ВНС.

Представители с преобладанием парасимпатического тонуса имели наименьший уровень тремора в покое по сравнению с нормо- и симпатикотоническими типами регулирования. В этом состоянии организм демонстрировал хорошую стабильность, мышечное расслабление и низкий уровень фонового возбуждения двигательных центров. По показателям координации у них зарегистрировано наименьшее количество ошибок, самая высокая продуктивность и наилучшая частота координированных действий, что согласуется с теорией: ваготония в покое способствует стабильности и точности движений.

Табл. 1. Изменение величины тремора и параметров координации после применения дозированной физической нагрузки, $M \pm m$ ($n = 72$)

Показатели	Фон	Физическая нагрузка
Амплитуда тремора (усл. ед.)	67,7 $\pm$ 2,1	69,54 $\pm$ 2,86
Частота тремора (Гц)	3,35 $\pm$ 0,12	3,49 $\pm$ 0,14
Время выполнения (сек)	0,298 $\pm$ 0,016	0,290 $\pm$ 0,018
Продуктивность (точность выполнения) (усл. ед.)	20,48 $\pm$ 0,69	21,0 $\pm$ 0,60
Продольная координация	25,37 $\pm$ 1,09	27,2 $\pm$ 2,07
Частота касаний (Гц)	1,37 $\pm$ 0,08	1,38 $\pm$ 0,09
Время выполнения (сек)	0,116 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01

Table 1. Dynamics of tremor and coordination parameters after dosed physical activity, $M \pm m$ ($n = 72$)

Parameter	Background	Physical activity
Tremor amplitude (conv. units)	67.7 $\pm$ 2.1	69.54 $\pm$ 2.86
Tremor frequency (Hz)	3.35 $\pm$ 0.12	3.49 $\pm$ 0.14
Execution time (seconds)	0.298 $\pm$ 0.016	0.290 $\pm$ 0.018
Productivity (execution accuracy) (conv. units)	20.48 $\pm$ 0.69	21.0 $\pm$ 0.60
Longitudinal coordination	25.37 $\pm$ 1.09	27.2 $\pm$ 2.07
Tremor frequency (Hz)	1.37 $\pm$ 0.08	1.38 $\pm$ 0.09
Execution time (seconds)	0.116 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01

Табл. 2. Динамика показателей тремора и координации после выполнения дозированной физической нагрузки у девушек с преобладанием парасимпатического тонуса, $M \pm m$ ($n = 16$)

Показатели	Фон	Физическая нагрузка
Амплитуда тремора (усл. ед.)	58,64 $\pm$ 3,15	60,46 $\pm$ 5,92
Частота тремора (Гц)	2,98 $\pm$ 0,28	3,06 $\pm$ 0,30
Время выполнения (сек)	0,26 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,03
Продуктивность (точность выполнения) (усл. ед.)	20,35 $\pm$ 1,36	24,13 $\pm$ 1,04*
Количество ошибок (касаний)	28,58 $\pm$ 3,07	25,60 $\pm$ 3,03
Частота касаний (Гц)	1,43 $\pm$ 0,18	1,20 $\pm$ 0,12
Время выполнения (сек)	0,10 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,02

Примечание: * — достоверные различия относительно фона ($p < 0,05$).

Table 2. Dynamics of tremor and coordination parameters after dosed physical activity in girls with predominant parasympathetic tone, $M \pm m$ ($n = 16$)

Parameter	Background	Physical activity
Tremor amplitude (conv. units)	58.64 $\pm$ 3.15	60.46 $\pm$ 5.92
Tremor frequency (Hz)	2.98 $\pm$ 0.28	3.06 $\pm$ 0.30
Execution time (seconds)	0.26 $\pm$ 0.03	0.24 $\pm$ 0.03
Productivity (accuracy of execution) (conv. units)	20.35 $\pm$ 1.36	24.13 $\pm$ 1.04*
Number of errors (touches)	28.58 $\pm$ 3.07	25.60 $\pm$ 3.03
Touch frequency (Hz)	1.43 $\pm$ 0.18	1.20 $\pm$ 0.12
Execution time (seconds)	0.10 $\pm$ 0.01	0.09 $\pm$ 0.02

Note: * — significant differences relative to background ($p < 0.05$).

Нагрузка вызвала статистически значимое увеличение некоторых параметров тремора. Росла частота тремора, что говорит о неустойчивой, гиперреактивной реакции нервной системы на нагрузку. Исходное спокойствие сменяется выраженным возбуждением. Реакция по координации неоднозначна: продуктивность координации достоверно повышалась, что может быть связано с мобилизацией внимания, однако частота координированных действий падала, количество ошибок имело тенденцию к снижению. В ответ на нагрузку ваготоники жертвуют скоростью ради точности, переходя на более осторожный и контролируемый режим движений. Хотя в покое система стабильна, физический стресс приводит к сбоям в координации, что может указывать на недостаточность или неадекватность мобилизующих симпатических влияний и дестабилизацию системы тонкого моторного контроля.

Физическая активность меняла паттерны тремора и координации у лиц с нормотонией (табл. 3).

У нормотоников показатели тремора и координации имели промежуточные значения. Количество/амплитуда и частота тремора были

выше, чем у ваготоников, но ниже, чем у симпатотоников. Если для первых и вторых можно говорить о крайних точках, то здесь наблюдается «среднее», или «оптимальное», значение состояния нервной системы. После нагрузки количество/амплитуда и частота тремора повысились. Относительно координации, как и частоты мерцаний, произвольный режим частоты незначительно уменьшился, а количество и достоверность увеличения двух видов ошибок также свидетельствовали в пользу того, что под напряжением эти испытуемые следуют привычному ритму и ему соответствуют. Однако общая эффективность (продуктивность) координационной деятельности падала, т. е. проявлялось утомление и снижалась игра точности сенсомоторного ответа. Не исключено, что ресурсы перераспределяются на выполнение других функций.

Показатели девушек с регулирующим влиянием симпатического тонуса несколько отличаются от общегрупповых (табл. 4). У девушек в данной группе отмечался наибольший средний уровень тремора в покое и повышенный фон возбуждения ЦНС. Реакция на нагрузку выражена, но менее однородна, чем у нормотоников.

Табл. 3. Динамика показателей тремора и координации после выполнения дозированной физической нагрузки у девушек с нормотоническим тонусом, $M \pm m$ ($n = 33$)

Показатели	Фон	Физическая нагрузка
Амплитуда тремора (усл. ед.)	$68,50 \pm 3,22$	$77,47 \pm 3,77^*$
Частота тремора (Гц)	$3,32 \pm 0,18$	$3,87 \pm 0,18^*$
Время выполнения (сек)	$0,30 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$
Продуктивность (точность выполнения) (усл. ед.)	$20,55 \pm 1,21$	$18,94 \pm 0,76$
Количество ошибок (касаний)	$22,44 \pm 1,11$	$26,42 \pm 2,22^*$
Частота касаний (Гц)	$1,32 \pm 0,12$	$1,46 \pm 0,12$
Время выполнения (сек)	$0,12 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,01$

Примечание: * — достоверные различия относительно фона ($p < 0,05$).

Table 3. Dynamics of tremor and coordination parameters after dosed physical activity in girls with normotonic tone, $M \pm m$ ($n = 33$)

Parameter	Background	Physical activity
Tremor amplitude (conv. units)	68.50 ± 3.22	$77.47 \pm 3.77^*$
Tremor frequency (Hz)	3.32 ± 0.18	$3.87 \pm 0.18^*$
Execution time (seconds)	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.02
Productivity (accuracy of execution) (conv. units)	20.55 ± 1.21	18.94 ± 0.76
Number of errors (touches)	22.44 ± 1.11	$26.42 \pm 2.22^*$
Touch frequency (Hz)	1.32 ± 0.12	1.46 ± 0.12
Execution time (seconds)	0.12 ± 0.02	0.09 ± 0.01

Note: * — significant differences relative to background ($p < 0.05$).

Табл. 4. Динамика показателей тремора и координации после выполнения дозированной физической нагрузки у девушек с преобладанием симпатотонуса, $M \pm m$ ($n = 23$)

Показатели	Фон	Физическая нагрузка
Амплитуда тремора (усл. ед.)	$73,0 \pm 4,02$	$68,62 \pm 4,76^*$
Частота тремора (Гц)	$3,67 \pm 0,18$	$3,45 \pm 0,24^*$
Время выполнения (сек)	$0,31 \pm 0,02$	$0,324 \pm 0,03$
Продуктивность (точность выполнения) (усл. ед.)	$20,45 \pm 1,01$	$20,50 \pm 1,07$
Количество ошибок (касаний)	$27,25 \pm 2,07$	$29,62 \pm 5,27$
Частота касаний (Гц)	$1,38 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,23$
Время выполнения (сек)	$0,12 \pm 0,02$	$0,118 \pm 0,02$

Примечание: * — достоверные различия относительно фона ($p < 0,05$).

Table 4. Dynamics of tremor and coordination parameters after dosed physical activity in girls with predominant sympathotonus, $M \pm m$ ($n = 23$)

Parameter	Background	Physical activity
Tremor amplitude (conv. units)	73.0 ± 4.02	$68.62 \pm 4.76^*$
Tremor frequency (Hz)	3.67 ± 0.18	$3.45 \pm 0.24^*$
Execution time (seconds)	0.31 ± 0.02	0.324 ± 0.03
Productivity (accuracy of execution) (conv. units)	20.45 ± 1.01	20.50 ± 1.07
Number of errors (touches)	27.25 ± 2.07	29.62 ± 5.27
Touch frequency (Hz)	1.38 ± 0.15	1.46 ± 0.23
Execution time (seconds)	0.12 ± 0.02	0.118 ± 0.02

Note: * — significant differences relative to background ($p < 0.05$).

У большинства обследуемых тремор после нагрузки уменьшался по принципу «функциональная разрядка», снималось избыточное нервное напряжение, стабилизируя систему, проявлялась тенденция к улучшению координации. Физическая активность, видимо, приводит систему симпатотоников в более оптимизированное рабочее состояние и обеспечивает хорошую мобилизацию двигательных функций, причем умеренная нагрузка является для них не стрессором, а стабилизирующим фактором, который «сбрасывает» излишнее напряжение и улучшает нервно-мышечный контроль.

Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что исходный вегетативный тонус оказывает влияние на состояние моторного контроля (тремор) и на характер его изменения при воздействии физической нагрузки. Нагрузка выступает в роли функционального теста, выявляющего скрытую неустойчивость у лиц с ваготоническим типом реакции или, наоборот, растущую эффективность у лиц с симпатотоническим типом реакции.

Изменения тремора и координации находят четкое физиологическое объяснение.

Во-первых, мышечное утомление связано с интенсивностью физической нагрузки, истощением энергетических запасов в мышцах (АТФ, гликоген), а также с накоплением продуктов обмена веществ, таких как ионы водорода и лактат. Утомленные мышечные волокна не в состоянии поддерживать идеально стабильное сокращение, и именно в этом проявляется увеличение амплитуды тремора, дрожь становится более заметной.

Во-вторых, изменяется функционирование мотонейронов: утомление оказывает влияние на центральную нервную систему, меняя характер импульсации, которая поступает к альфамотонейронам спинного мозга, синхронизация работы двигательных единиц нарушается. Вместо согласованной работы они начинают активироваться асинхронно, что приводит к увеличению амплитуды и, возможно, частоты колебаний.

В-третьих, развивается дисбаланс проприоцепции: временно нарушается функционирование мышечных веретен и сухожильных органов

Гольджи, отвечающих за обратную связь по положению тела и усилию. Снижение проприоцептивного контроля затрудняет точную корректировку положения тела и конечностей, что также может усугублять тремор. Незначительное сокращение времени может быть связано с адаптацией или с тем, что обследуемые, чувствуя усталость и усиление дрожи, старались завершить задание быстрее, чтобы не усугублять неточность. Разделение на группы по преобладанию факторов, регулирующих влияние вегетативной нервной системы, в значительной степени объясняет различия индивидуальных реакций.

Заключение

Результаты экспериментов позволили установить, в частности, отличия исходного вегетативного тонуса от характера вегетативной реакции на нагрузку. Дозированная физическая нагрузка приводит к различным по направлению изменениям в системе моторного контроля, в зависимости от типа вегетативной регуляции.

У нормотоников как наиболее физиологически уравновешенных экономичный тип реагирования в покое меняет центральные механизмы управления движениями, и нагрузка приводит к статистически значимому увеличению амплитуды и частоты тремора, а также к росту количества ошибок ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии утомления и снижении точности сенсомоторного реагирования.

У симпатотоников, у которых высокая «исходная стоимость» поддержания тонуса (высокий тремор в покое), после нагрузки амплитуда и частота тремора снижаются ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать умеренную нагрузку как «стабилизирующий фактор», снимающий избыточное нервно-мышечное напряжение и оптимизирующую функцию моторного контроля.

У ваготоников наблюдается диссоциация показателей: на фоне достоверного роста продуктивности (точности) координации ($p < 0,05$) происходит урежение частоты координированных действий. Это интерпретируется как переход на более осторожный, контролируемый режим движений («жертва скоростью ради точности») в условиях мобилизации.

Физическая нагрузка выступает в роли эффективного функционального теста, позволяющего выявить лабильность регуляторных механизмов (у ваготоников) либо, напротив, их высокий адаптационный потенциал (у симпатотоников), что нивелируется при исследовании в состоянии покоя.

Полученные данные обосновывают необходимость учета исходного вегетативного тонуса при профессиональном отборе и спортивной подготовке. Лица с симпатикотонией могут показывать прирост эффективности деятельности на фоне умеренных нагрузок, тогда как ваготоникам требуется более щадящий режим вработывания для предотвращения сбоев координации.

Полученные сведения могут быть полезными в тренерском процессе со спортсменами высокого уровня, в профессиональном отборе лиц для работ, связанных с высокими требованиями к координации и другим видам когнитивно-двигательной деятельности, а также в некоторых других сферах практической деятельности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

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

Соответствие принципам этики

Все исследования проводили в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. В соответствии с биоэтическими нормами, рекомендованными Российским комитетом по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, студенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Программа и протокол исследования одобрены Этическим комитетом Курганского государственного университета, протокол № 3 от 14.12.2022 г.

Ethics Approval

All research was conducted in accordance with the principles of biomedical ethics set out in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. In accordance with the bioethical standards recommended by the Russian Committee on Bioethics at the Russian Federation Commission for UNESCO, the students gave their voluntary informed consent to participate in the study. The study program and protocol were approved by the Ethics Committee of Kurgan State University, Minutes of the Meeting No. 3, 14 December 2022.

Вклад авторов

- а. Братанов Александр Сергеевич — получение, анализ и интерпретация данных, подготовка первоначальной версии статьи, статистическая обработка данных;
- б. Смелышева Лада Николаевна — концепция и дизайн исследования, финальное согласование рукописи;
- в. Каплунов Олег Анатольевич — участие в анализе результатов исследования, научное редактирование статьи;
- г. Архипова Ольга Алексеевна — участие в подготовке исследования, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Alexander S. Bratanov — acquisition, analysis, and interpretation of data, preparation of the initial version of the article, statistical data processing;
- b. Lada N. Smelysheva — concept and design of the study, final approval of the manuscript;
- c. Oleg A. Kaplunov — participation in the analysis of the study results, scientific editing of the article;
- d. Olga A. Arkhipova — participation in the preparation of the study, editing of the manuscript.

Литература

- Анохин, П. К. (1974) *Очерки по физиологии функциональных систем*. М.: Медицина, 447 с.
- Баевский, Р. М., Иванов, Г. Г. (2001) Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, № 3, с. 108–127.
- Баранов, С. Н. (2017) Контактная треморометрия и контактная координациометрия по профилю как методы диагностики точности движения рук, нарушений нервной системы и психического состояния человека. *Интерактивная наука*, № 5 (15), с. 65–67. <https://doi.org/10.21661/r-130119>
- Курганова, Е. Н., Панина, И. В. (2016) Влияние физических упражнений на организм и интеллектуальные способности человека. *Наука-2020*, № 4 (10), с. 48–53.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». (2019) [Электронный ресурс]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904250016> (дата обращения: 01.04.2026).
- Шаханова, А. В., Беданоккова, Л. Ш. (2012) Особенности влияния спортивных нагрузок различной тренировочной направленности на параметры когнитивных вызванных потенциалов в ситуации внимания. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*, № 4 (110), с. 86–92.
- McPhee, G. M., Downey, L. A., Stough, C. (2020) Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 175, article 107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298>
- Perry, F., Shaw, L., Zaichkowsky, L. (2011) Biofeedback and neurofeedback in sports. *Biofeedback*, vol. 39, no. 3, pp. 95–100. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-39.3.10>

References

- Anokhin, P. K. (1974) *Essays on the physiology of functional systems*. Moscow: Meditsina Publ., 447 p. (In Russian)
- Baevskij, R. M., Ivanov, G. G. (2001) Cardiac rhythm variability: The theoretical aspects and the opportunities of clinical application (lecture). *Ultrasound and functional diagnostics*, no. 3, pp. 108–127. (In Russian)
- Baranov, S. N. (2017) Contact tremorometry and profile contact coordination as diagnostic methods for the accuracy of hand movement, disorders of the nervous system and mental state of a person. *Interactive science*, no. 5 (15), pp. 65–67. <https://doi.org/10.21661/r-130119> (In Russian)
- Kurganova, E. N., Panina, I. V. (2016) The influence of physical exercises on human organism and intellectual faculties. *Nauka-2020*, no. 4 (10), pp. 48–53. (In Russian)
- McPhee, G. M., Downey, L. A., Stough, C. (2020) Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 175, article 107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298> (In English)
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 124n dated March 13, 2019 “On Approval of the Procedure for Conducting Preventive Medical Examinations and Medical Check-ups of Certain Groups of the Adult Population”. (2019) [Online]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904250016> (accessed 01.04.2026). (In Russian)
- Perry, F., Shaw, L., Zaichkowsky, L. (2011) Biofeedback and neurofeedback in sports. *Biofeedback*, vol. 39, no. 3, pp. 95–100. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-39.3.10> (In English)
- Shahanova, A. V., Bedanokova, L. Sh. (2012) Features of influence of sports loads of the various training orientations on parameters of the cognitive evoked potentials related to the engagement of attention. *The Bulletin of the Adyge State University, the series “Natural-Mathematical and Technical Sciences”*, no. 4 (110), pp. 86–92. (In Russian)



UDC 577.25

EDN YOVOZY

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-297-305>

The effect of changes in *limk1* gene expression in dopaminergic and serotonergic and *fruitless* neurons on memory in *Drosophila melanogaster*

E. S. Zalomaeva ^{✉1,2}, E. S. Egozova ¹, A. V. Zhuravlev ¹, A. V. Medvedeva ¹,
S. A. Vasilieva ², E. A. Nikitina ^{1,2}

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

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

Authors

Ekaterina S. Zalomaeva, SPIN: [2075-1823](#), Scopus AuthorID: [57203001032](#), ResearcherID: [AAB-7658-2021](#),
ORCID: [0000-0002-6005-3433](#),
e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

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

Aleksandr V. Zhuravlev, SPIN: [3366-7956](#), Scopus AuthorID: [56603096400](#), ORCID: [0000-0003-2673-4283](#),
e-mail: beneor@mail.ru

Anna V. Medvedeva, SPIN: [4291-9615](#), Scopus AuthorID: [16689705800](#), ORCID: [0000-0001-7989-8746](#),
e-mail: avmed56@mail.ru

Svetlana A. Vasilieva, SPIN: [5605-4228](#), Scopus AuthorID: [57208386030](#), ORCID: [0000-0002-7785-7091](#),
e-mail: Swetlana.gorohowa@yandex.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: Zalomaeva, E. S., Egozova, E. S., Zhuravlev, A. V., Medvedeva, A. V., Vasilieva, S. A., Nikitina, E. A. (2026) The effect of changes in *limk1* gene expression in dopaminergic and serotonergic and *fruitless* neurons on memory in *Drosophila melanogaster*. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 2, pp. 297–305. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-297-305> EDN YOVOZY

Received 26 March 2026; reviewed 14 May 2026; accepted 15 May 2026.

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

Copyright: © E. S. Zalomaeva, E. S. Egozova, A. V. Zhuravlev, A. V. Medvedeva, S. A. Vasilieva, E. A. Nikitina (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY License 4.0](#).

Abstract. The actin cytoskeleton plays an important role in the formation and preservation of memory. LIMK1 is a key enzyme in the actin remodeling cascade. Changes in the expression of the *limk1* gene can lead to neurocognitive pathologies. A convenient model object for studying memory is *Drosophila melanogaster*. The conditioned courtship suppression paradigm is the most physiological approach to analyzing memory formation and preservation processes in *Drosophila*. The following brain structures are involved in the realization of memory processes in *Drosophila*: the antennal lobes, the protocerebrum, the mushroom bodies, and the central complex. The *Drosophila* brain contains about 140,000 neurons. Among them, dopaminergic and serotonergic neurons play an important role in the regulation of learning and memory processes. Involvement in memory processes is also shown for *fruitless* neurons, which are responsible for the mating behavior of males. We have studied the features of memory formation and preservation in male *Drosophila* with the activation and suppression of the expression of the *limk1* gene in dopaminergic and serotonergic neurons, as well as in *fruitless* neurons. We also analyzed the *Drosophila* brain structures responsible for memory processes in which the change in *limk1* expression had the greatest effect on protein fluorescence intensity.

Keywords: *limk1*, *Drosophila melanogaster*, dopaminergic and serotonergic neurons, *fruitless* neurons, memory

Изменения экспрессии гена *limk1* в дофаминергических и серотонинергических нейронах и нейронах *fruitless* влияют на память у *Drosophila melanogaster*

Е. С. Заломаева ^{✉1,2}, Е. С. Егозова ¹, А. В. Журавлев ¹, А. В. Медведева ¹,
С. А. Васильева², Е. А. Никитина ^{1,2}

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

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

Сведения об авторах

Екатерина Сергеевна Заломаева, SPIN-код: 2075-1823, Scopus AuthorID: 57203001032, ResearcherID: AAB-7658-2021, ORCID: 0000-0002-6005-3433, e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

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

Александр Владимирович Журавлев, SPIN-код: 3366-7956, Scopus AuthorID: 56603096400, ORCID: 0000-0003-2673-4283, e-mail: beneor@mail.ru

Анна Владимировна Медведева, SPIN-код: 4291-9615, Scopus AuthorID: 16689705800, ORCID: 0000-0001-7989-8746, e-mail: avmed56@mail.ru

Светлана Александровна Васильева, SPIN-код: 5605-4228, Scopus AuthorID: 57208386030, ORCID: 0000-0002-7785-7091, e-mail: Swetlana.gorohowa@yandex.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: Заломаева, Е. С., Егозова, Е. С., Журавлев, А. В., Медведева, А. В., Васильева, С. А., Никитина, Е. А. (2026) Изменения экспрессии гена *limk1* в дофаминергических и серотонинергических нейронах и нейронах *fruitless* влияют на память у *Drosophila melanogaster*. *Интегративная физиология*, т. 7, № 2, с. 297–305. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-2-297-305> EDN YOVOZY

Получена 26 марта 2026; прошла рецензирование 14 мая 2026; принята 15 мая 2026.

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

Права: © Е. С. Заломаева, Е. С. Егозова, А. В. Журавлев, А. В. Медведева, С. А. Васильева, Е. А. Никитина (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Важную роль в формировании и сохранении памяти играет активный цитоскелет. Ключевым ферментом каскада ремоделирования актина является LIMK1. Изменение экспрессии гена *limk1* может привести к нейрокогнитивным патологиям. Удобным модельным объектом для изучения памяти является *Drosophila melanogaster*. Наиболее физиологичной методикой для анализа процессов формирования и сохранения памяти у дрозофилы является методика подавления ухаживания. В реализацию процессов памяти у дрозофилы вовлечены следующие структуры мозга: антеннальные доли, протоцеребрумы, грибовидные тела и центральный комплекс. Мозг дрозофилы содержит около 140 тысяч нейронов. Среди них ведущую роль в реализации процессов памяти играют дофаминергические и серотонинергические нейроны. Также вовлечённость в процессы памяти показана для немногочисленных нейронов *fruitless*, которые отвечают за поведение самцов во время ухаживания. Нами изучены особенности формирования и сохранения памяти у мух линий с активацией и подавлением экспрессии гена *limk1* в дофаминергических и серотонинергических нейронах, а также в нейронах *fruitless*. Также проанализировано, в каких структурах мозга дрозофилы, ответственных за реализацию процессов памяти, изменение экспрессии гена *limk1* оказало наибольшее влияние на интенсивность флуоресценции белка.

Ключевые слова: *limk1*, *Drosophila melanogaster*, дофаминергические и серотонинергические нейроны, нейроны *fruitless*, память

Introduction

According to the World Health Organization, the number of people suffering from dementia is increasing every year. Dementia refers to a number of diseases that negatively affect behavior, memory, and other cognitive functions. One of the pathological characteristics of cognitive dysfunction is the loss of dendritic spines of neurons (Yang et al. 2018). Dendritic spines are postsynaptic membrane structures that play a key role in synaptic plasticity, which forms the basis of learning and memory. The actin cytoskeleton is extremely important for the formation of dendritic spines. It is represented by two forms of actin: polymerized F-form and monomeric G-form. F-actin is able to depolymerize to G-actin, and G-actin can polymerize to F-actin under the action of the Rac1/cofilin signaling pathway. Rac1 phosphorylates p21-activated kinases (PAK), which promote the phosphorylation of LIM kinase 1 (LIMK1). LIMK1 inactivates cofilin by phosphorylating it, which leads to a change in the structure of actin. Inactivation of cofilin is known to lead to decreased learning and cause severe behavioral abnormalities (Kovaleva et al. 2019). Thus, impaired LIMK1 synthesis affects cofilin activity and synaptic plasticity underlying learning.

To understand the role of LIMK1 in the realization of learning and memory processes, animal model studies are needed, which make it possible to explore these processes at both the behavioral and molecular genetic level. According to the analysis of the nucleotide sequence, a convenient model object for comprehensive study is *Drosophila melanogaster*. The *limk1* gene of *Drosophila melanogaster* has 71% homology with the similar *Homo sapiens* gene. Earlier studies have shown differences in learning ability, as well as in the dynamics of forgetting in stocks polymorphic for the *limk1* gene, which also had different levels of LIMK1 isoforms (Kaminskaya et al. 2012; Nikitina et al. 2024). The expansion of knowledge and technology development in molecular biology and genetics enable the creation of transgenic *Drosophila* stocks with altered *limk1* gene expression. The short life cycle of *Drosophila melanogaster* makes it possible to conduct research at this facility in a short time. The molecular mechanisms of the main forms of mammalian learning are similar to those of *Drosophila*, which makes it possible to extrapolate the data obtained in relation to humans.

The most physiological approach to studying memory for *Drosophila* is the conditioned courtship suppression paradigm. We used it to analyze the processes of memory formation and preservation. This method is based on the courtship of a virgin male for a fertilized female. Males' courtship is

regulated primarily by olfactory and gustatory sensory systems and is initiated in a non-contact manner, by visual and olfactory stimuli. In this case, the male performs a number of actions: orients himself in relation to the female, touches her with his front paws (taste perception of cuticle pheromones occurs), retracts his wing, performs a 'mating song', touches the female's genitals, and licks them (receives additional information about pheromones). The female's behavior, as well as the composition of pheromones on the cuticle after mating, differs from those of the virgin female. The fertilized female rejects the male's courtship, and the male-specific pheromone cVA (cisvacenyl acetate) is present on her cuticle. After an unsuccessful experience in courting a fertilized female, the male significantly reduces the subsequent courtship of other females. The male learns during training, which results in memory formation (Kamyshev et al. 1999).

In *Drosophila*, the most important structures responsible for learning and memory are mushroom bodies and the central complex. At the same time, γ lobes participate in the formation of short-term memory, and α and β lobes of mushroom bodies participate in the formation of long-term memory (Redt-Clouet et al. 2012). In addition, antennal lobes, innervated by olfactory receptors and the protocerebrum, are also involved in the learning process. The protocerebrum regions responsible for courtship receive innervation from antennal lobes, as well as from the lobes of mushroom bodies indirectly through outgoing neurons (Zhuravlev et al. 2015).

In brain structures, neurons are distinguished, for which a high degree of involvement in learning and memory processes is shown. The *Drosophila* brain contains about 140,000 neurons. Among them, dopaminergic neurons have the greatest influence on the processes of memory formation and preservation. Studies have shown that specific clusters of dopaminergic neurons regulate the activity of synaptic outputs of mushroom bodies and are also involved in the formation of olfactory memory and its erasure (Keleman et al. 2012). Dopamine is also thought to provide different kinds of learning, including aversive olfactory learning and courtship suppression. Dopamine is important for guiding immediate responses to beneficial and harmful stimuli and simultaneously writing memories for future reference (Mohammad et al. 2024). In addition, it has been shown that serotonin and specific serotonin receptors are necessary for the correct realization of olfactory aversive memory (Johnson et al. 2011). Serotonin may also be crucial for associative learning in insects (Sitaraman et al. 2008) and modify different aspects underlying the formation of navigational memories (Gajardo et al. 2023). It has previously been shown that low levels

of LIMK1 in dopaminergic and serotonergic neurons promote learning, but not the formation of medium-term memory (Medvedeva et al. 2022). *Fruitless* neurons are also involved in memory processes, which are responsible for the behavior of males during courtship. About 300 γ lobe neurons of mushroom bodies and aSP13 dopaminergic neurons that regulate courtship and memory are classified as Fru-positive (Zhao et al. 2018). The involvement of various types of neurons in the realization of memory processes is due, among other things, to their ability to form dendritic spines, which are based on the actin cytoskeleton, the key enzyme of the remodeling cascade of which is LIMK1.

The aim of our research was to study the effect of changes in *limk1* gene expression in dopaminergic, serotonergic, and *fruitless* neurons on memory processes, as well as on the intensity of LIMK1 protein fluorescence in the brain of *Drosophila melanogaster*.

Materials and methods

The work was carried out on flies from the Center for Collective Use 'Biocollection of the IF RAS for the Study of the Integrative Mechanisms of the Activity of the Nervous and Visceral Systems'. We used *Drosophila* Gal4 > UAS stocks with suppression and activation of *limk1* gene expression in dopaminergic and serotonergic neurons, as well as in *fruitless* neurons. Stocks without expression changes were used as a control. The stocks were taken from Bloomington *Drosophila* Stock Center (BDSC), USA. Females expressing Gal4 in a specific nerve cell type were crossed with males carrying the *limk1* or dsRNA gene under control of the UAS sequence. The following strains were used:

No. 7009 (BDSC): w[1118]; P{w[+mC]=Ddc-GAL4.L}Lmpt[4.36]. GAL4 is expressed in dopaminergic and serotonergic neurons;

No. 30027 (BDSC): w[1118]; P{w[+mW.hs]=GawB}fru[NP0021]. GAL4 is expressed in *fruitless* neurons regulating mating behavior;

No. 26294 (BDSC): y[1] v[1]; P{y[+t7.7]v[+t1.8]=TRiP.JF02063}attP2. The strain expresses interfering RNA against *limk1* (RNAi) under the control of the UAS regulatory sequence;

No. 9116 (BDSC): y[1] w[*]; P{w[+mC]=UAS LIMK1.T:lvir\HA1}M6. The strain expresses LIMK1 under the control of the UAS regulatory sequence;

No. 36303 (BDSC): y[1] v[1]; P{y[+t7.7]=CaryP}attP2. The control strain with genetic background identical to that of No. 26294 and # 9116, but lacking RNAi and LIMK1.

The following crosses were carried out:

1. ♀7009 × ♂26294 — suppression of the *limk1* gene in dopaminergic and serotonergic neurons.

2. ♀7009 × ♂9116 — activation of the *limk1* gene in dopaminergic and serotonergic neurons.

3. ♀7009 × ♂36306 — control: no changes in the expression of the *limk1* gene in dopaminergic and serotonergic neurons.

4. ♀30027 × ♂26294 — suppression of the *limk1* gene in *fruitless* neurons.

5. ♀30027 × ♂9116 — activation of the *limk1* gene in *fruitless* neurons.

6. ♀30027 × ♂36306 — control: no changes in the expression of the *limk1* gene in *fruitless* neurons.

Conditioned courtship suppression paradigm

According to the conditioned courtship suppression paradigm, a five-day-old virgin male was placed in a special chamber together with a fertilized female of the *Canton-S* wild-type stock for 30 minutes (training). Virgin males were used as a control. Trained and virgin males were tested at 0, 15, 30 minutes and 1, 2, 3, and 24 hours after training. The observation time was 300 seconds. With the help of a special program, the start and end times of behavioral elements associated or not related to courtship were recorded. To assess the ability to form and preserve memory, the learning index (LI) was calculated at all time intervals using the following formula: $LI = (CI_n - CI_t) / CI_n \times 100\%$, where LI is the learning index, CI_n is the average courtship index of naïve males, and CI_t is the average courtship index of trained males. The courtship index (CI) was calculated as the courtship time of the male for the female, expressed as a percentage of the total observation time. 20 pairs of flies were tested in each group. A two-way randomization test was used for statistical data processing (Kamyshov et al. 1999).

Analysis of LIMK1 distribution

To identify the *Drosophila* brain structures responsible for memory processes, where the change in *limk1* expression had the greatest impact on the level of LIMK1 protein, we evaluated protein distribution in the following structures: antenna lobes, upper medial protocerebrum, α , β , γ lobes, and pedunculus of mushroom bodies, as well as in the ellipsoid body of the central complex. As part of preparations, five- to seven-day-old males were subjected to cold anesthesia and pinned to a gelatin substrate in a Petri dish. The brains were extracted in a PBS buffer (pH 7.5) using sharp tweezers (Merck, T4412), accumulated in the same buffer in the cold and then fixed in 4% paraformaldehyde on PBS for 1 hour at room temperature. The antibodies were diluted in 0.2% TBStween at a ratio of 1:200. Incubation was carried out at 4 °C for 3 days with primary antibodies and for 1 day with secondary antibodies. Primary rat anti- LIMK1 antibodies

(Enzo Life Sciences, ALX-803-343-C100) and secondary donkey antibodies anti-rat Alexa Fluor 594 (Thermo Fisher Scientific, A-21209) were used. For additional imaging, primary mouse antibodies to *Drosophila* cysteine string protein (CSP) (courtesy of Professor Eric Buchner, Institute of Clinical Neurobiology, Würzburg) and secondary goat antibodies anti-mouse, AlexaFluor 488 (Invitrogen, A32723) were also used. The brains were enclosed in a Vectashield medium containing DAPI (Vector laboratories, H-1200-10). The brain was scanned frontally using laser scanning confocal microscopy LSM 710 Carl Zeiss, CCP 'Confocal Microscopy' Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. The experiment included 3 repetitions. Scanning was performed using an X63 lens at different depths (z-step of 2 microns). The images were analyzed using the Fiji software. The brain structures were visually determined using the online atlas of the drosophila brain (Virtual Fly Brain). To measure the average level of LIMK1 in brain structures, the average signal intensity was analyzed in three small square areas ($\sim 10 \times 10$ microns) within each structure. The average values obtained were normalized to the average intensity of the structure for each brain. The auto contrast function was used to prepare the drawings for each optical slice. The average LIMK1

level was analyzed using the Kruskal-Wallis criterion, followed by a posteriori pairwise comparisons using the Mann-Whitney U-test.

Real-time PCR assay

The change in *limk1* expression in the test stocks was evaluated by real-time PCR with reverse transcription. PCR was performed using a mixture of qPCRMix-HS (Evrogen, PK156L) using the StepOnePlus Real system Time PCR System (Applied Biosystems). RT-qPCR primers for *limk1* amplification were designed in this study with the following sequences: Forward 5'-GTGAACGGCA-CACCAGTTAGT-3', Reverse 5'-ACTTGCACCG-GATCATGCTC-3'. The experiment included 5 repetitions. The Mann-Whitney U-test was used for statistical data processing.

Results and discussion

Analysis of LI in stocks with altered *limk1* gene expression in dopaminergic and serotonergic neurons showed that *limk1* suppression reduces the ability to form memory. The LI does not significantly differ from zero immediately after training (Fig. 1). *limk1* activation does not affect the ability to form memory, but affects the ability to retain it:

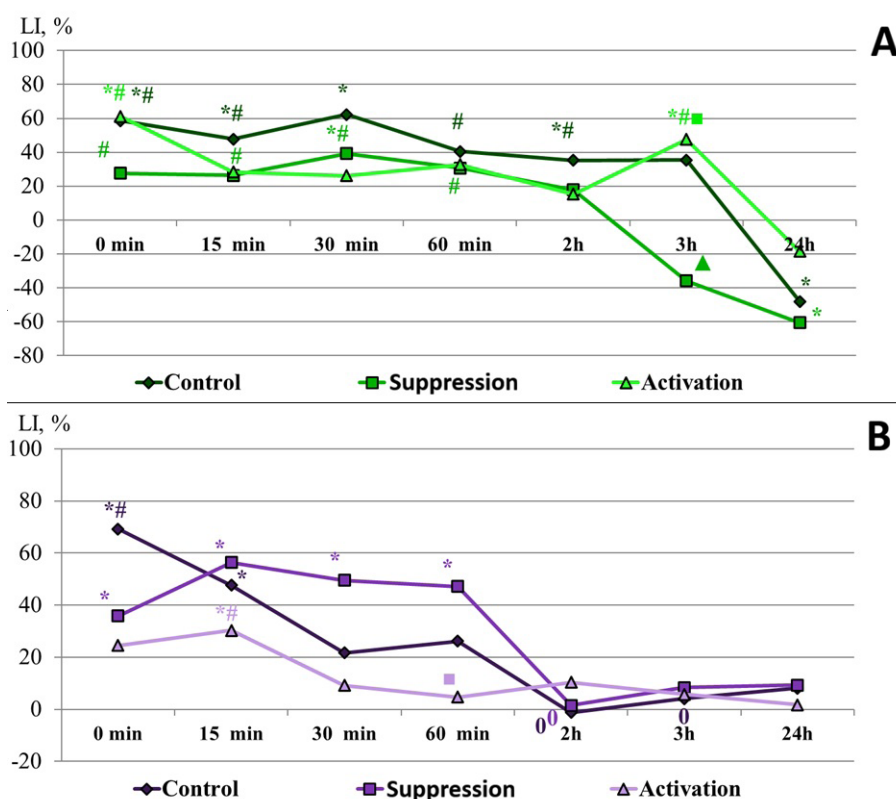


Fig. 1. Learning indices of *Drosophila melanogaster* stocks with altered *limk1* gene expression. A — in dopaminergic and serotonergic neurons, B — in *fruitless* neurons. On the abscissa axis: the time after the end of the training, on the ordinate axis: LI (learning index). * — significantly different from zero, # — significantly different from 24 h, 0 — significantly different from 0 min, ▲ — significantly different from the control, ■ — significantly different from the suppression of *limk1* gene ($p \leq 0.05$, two-way randomization test)

at the initial stages, a decrease in LI happens faster than in the control, but then slows down.

The analysis of LI in stocks with a change in *limk1* gene expression in *fruitless* neurons showed that flies of the control stock are able to retain memory for up to 15 minutes. Suppression of *limk1* restores memory for an interval of 30–60 minutes, and then the LI decreases to the control level. In stocks with *limk1* activation, memory was impaired at all time intervals, and the dynamics of LI change was less pronounced than in the control.

In stocks with Gal4 drivers active in dopaminergic and serotonergic neurons, when suppressing *limk1*, the level of this RNA was significantly lower than in the control, and when activated, it was higher than in the control and when *limk1* was knocked down. In stocks with altered expression

in *fruitless* neurons, when *limk1* was suppressed, the RNA level was significantly lower than in the control.

A comparative analysis of the distribution of LIMK1 protein in the brain structures of stocks with a driver Gal4 in dopaminergic and serotonergic neurons showed that upon *limk1* activation, the intensity of protein fluorescence in the upper medial protocerebrum was significantly higher than in the control and suppression (Fig. 2). In stocks with Gal4 drivers in *fruitless* neurons, when *limk1* was activated, the protein level in the ellipsoid body was higher than in the control. No other significant differences were found. Figs. 3 and 4 show micrographs illustrating the distribution of LIMK1 in the brain of adult *Drosophila* with a change in *limk1* gene expression.

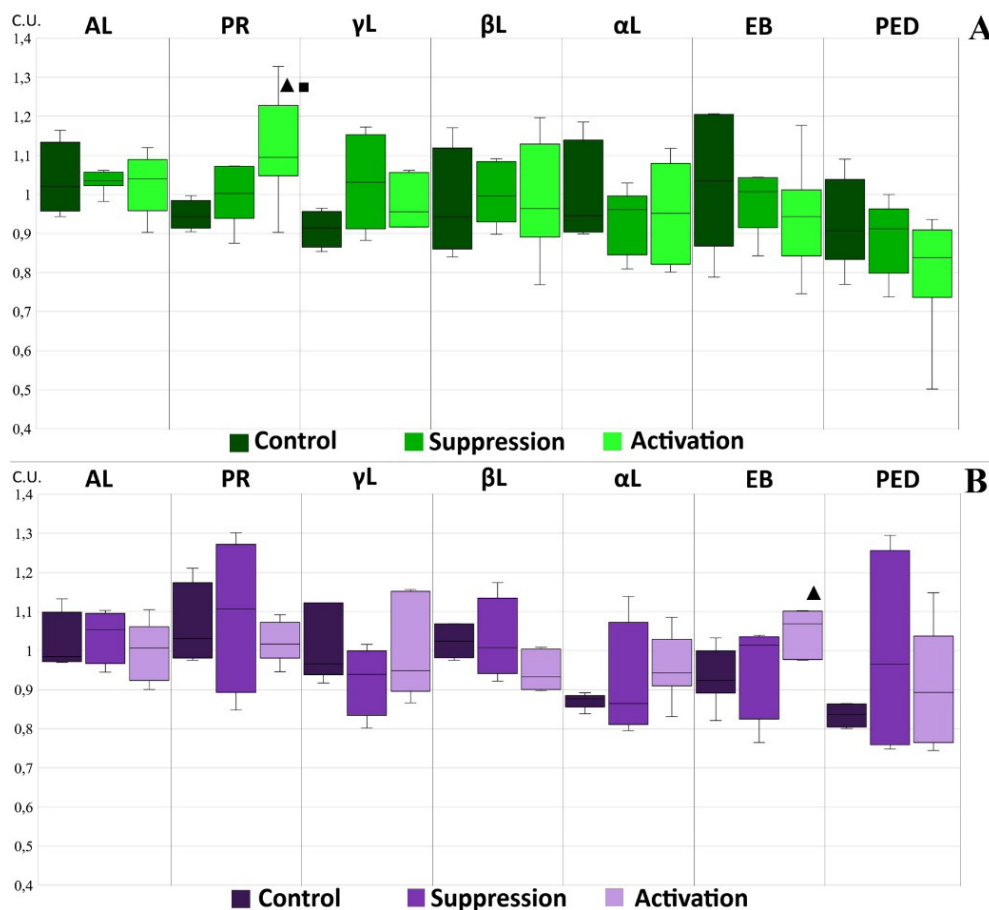


Fig. 2. The intensity of LIMK1 fluorescence of *Drosophila melanogaster* with a change in *limk1* gene expression. A — in dopaminergic and serotonergic neurons, B — in *fruitless* neurons. On the abscissa axis: the intensity of LIMK1 fluorescence in C.U. (conventional units), on the ordinate axis: the structures of the *Drosophila* brain: AL — antennal lobes, PR — protocerebrum, α L — α lobes of mushroom bodies, β L — β lobes of mushroom bodies, γ L — γ lobes of mushroom bodies, EB — ellipsoid body, PED — peduncle. ▲ — significantly different from the control, ■ — significantly different from the suppression of *limk1* gene ($p \leq 0.05$, Mann–Whitney U test)

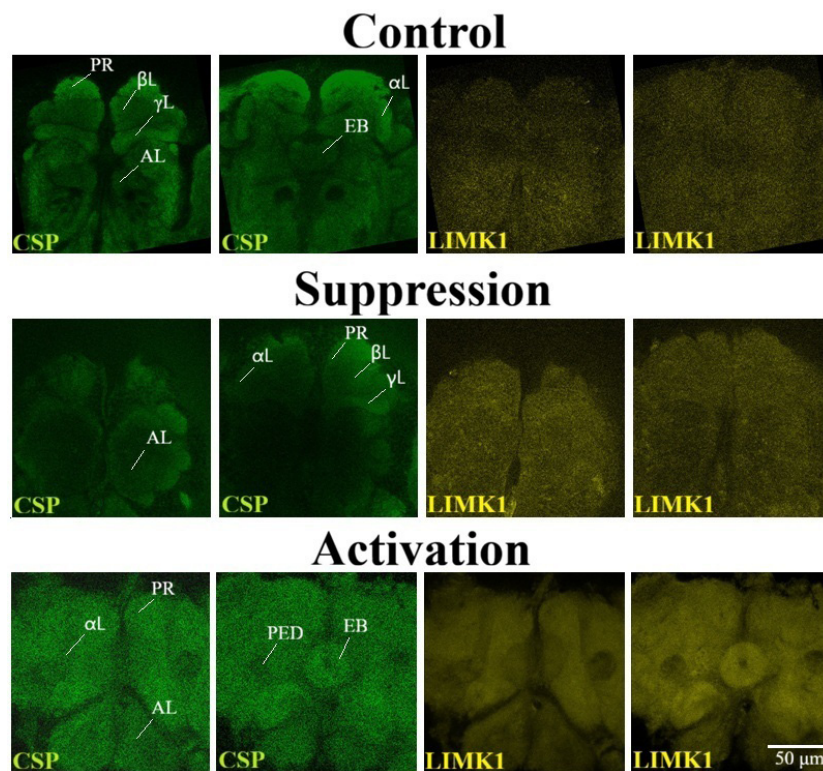


Fig. 3. LIMK1 distribution in the brain of adult *Drosophila* with a change in *limk1* gene expression in dopaminergic and serotonergic neurons. The green color is CSP, and the yellow color is LIMK1. AL — antennal lobes, PR — protocerebrum, αL — α lobes of mushroom bodies, βL — β lobes of mushroom bodies, γL — γ lobes of mushroom bodies, EB — ellipsoid body, PED — peduncle

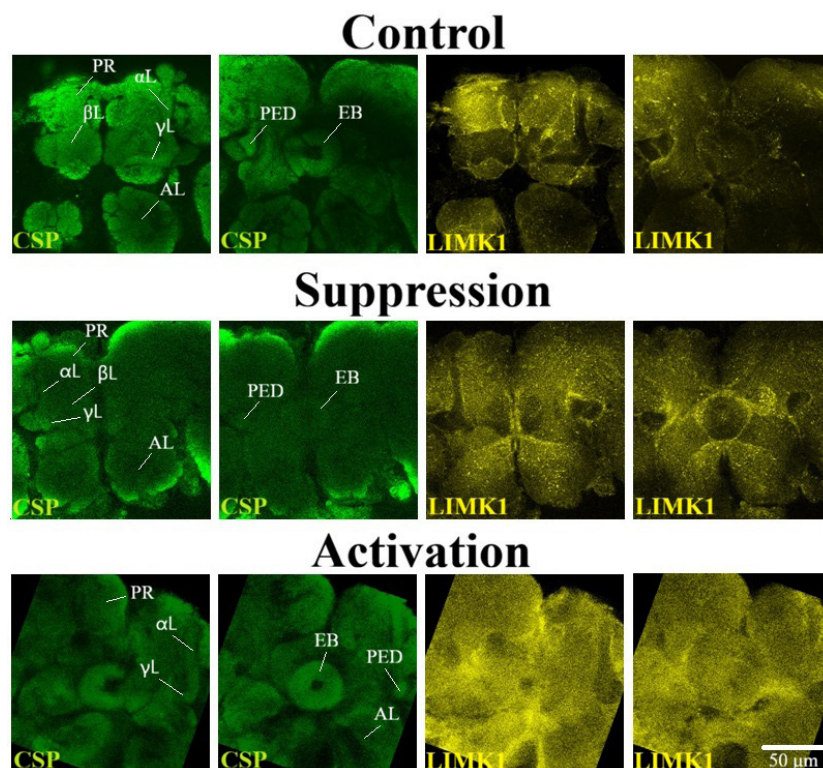


Fig. 4. LIMK1 distribution in the brain of adult *Drosophila* with a change in *limk1* gene expression in *fruitless* neurons. The green color is CSP, and the yellow color is LIMK1. AL — antennal lobes, PR — protocerebrum, αL — α lobes of mushroom bodies, βL — β lobes of mushroom bodies, γL — γ lobes of mushroom bodies, EB — ellipsoid body, PED — peduncle

Conclusion

Thus, a change in the expression of the *limk1* gene in different types of neurons has a multidirectional effect on the processes of memory formation and preservation in the studied stocks, yet similarly affecting changes in the intensity of LIMK fluorescence. Suppression of *limk1* gene expression in dopaminergic and serotonergic neurons negatively affects the ability to form memory, while suppression in *fruitless* neurons does not determine the ability to form, though positively affecting the ability to retain memory. LIMK1 suppression had no significant effect on the intensity of LIMK1 fluorescence in different brain structures. It can be assumed from immunohistochemistry data that activation of *limk1* gene expression in the dopaminergic and serotonergic neurons of the protocerebrum exacerbates the processes of forgetting. At the same time, activation of *limk1* gene expression in *fruitless* ellipsoid body neurons suppresses the ability to memory formation.

Local changes in *limk1* expression in different neurons of the *Drosophila melanogaster* brain can significantly affect the ability to form and preserve memory (Zhuravlev et al. 2024). The use of transgenic stocks reveals the effect of the expression of various genes in certain structures of the *Drosophila* brain on learning and memory processes. Memory retention requires a proper balance of *limk1* activity in different types of neurons and brain structures in *Drosophila melanogaster*. Such studies open up prospects for studying the interactions of proteins and signaling cascades that play a role in the development of cognitive dysfunctions.

Conflict of Interest

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Author Contributions

- a. Ekaterina S. Zalomaeva — data collection, data processing, writing and editing the manuscript, visualization;
- b. Ekaterina S. Egozova — data collection, data processing;
- c. Aleksandr V. Zhuravlev — data collection, data processing;
- d. Anna V. Medvedeva — data collection, data processing;
- e. Svetlana A. Vasilieva — data collection, data processing;
- f. Ekaterina A. Nikitina — conceptualization and experimental design, writing and editing the manuscript.

All the authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Вклад авторов

- а. Заломаева Екатерина Сергеевна — сбор и обработка данных, написание и редактирование рукописи, визуализация;
- б. Егозова Екатерина Сергеевна — сбор и обработка данных;
- в. Журавлев Александр Владимирович — сбор и обработка данных;
- г. Медведева Анна Владимировна — сбор и обработка данных;
- д. Васильева Светлана Александровна — сбор и обработка данных;
- е. Никитина Екатерина Александровна — концептуализация и дизайн эксперимента, написание и редактирование рукописи.

Все авторы прочли и дали согласие на опубликование рукописи.

References

- Gajardo, I., Guerram, S., Campusano, J. M. (2023) Navigating like a fly: *Drosophila melanogaster* as a model to explore the contribution of serotonergic neurotransmission to spatial navigation. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 5, article 4407. <https://doi.org/10.3390/ijms24054407> (In English)
- Johnson, O., Becnel, J., Nichols, C. D. (2011) Serotonin receptor activity is necessary for olfactory learning and memory in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience*, vol. 192, pp. 372–381. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.058> (In English)
- Kaminskaya, A. N., Nikitina, E. A., Payalina, T. L. et al. (2012) Effect of the LIM kinase 1 isoform ratio on *Drosophila melanogaster* courtship behavior: A complex approach. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, vol. 2, no. 5, pp. 367–377. <https://doi.org/10.1134/S2079059712050024> (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. <https://doi.org/10.1101/lm.6.1.1> (In English)

- Keleman, K., Vrontou, E., Krüttner, S. et al. (2012) Dopamine neurons modulate pheromone responses in *Drosophila* courtship learning. *Nature*, vol. 489, pp. 145–149. <https://doi.org/10.1038/nature11345> (In English)
- Kovaleva, T. F., Maksimova, N. S., Zhukov, I. Yu. et al. (2019) Cofilin: Molecular and cellular functions and its role in the functioning of the nervous system. *Neurochemical Journal*, vol. 13, no. 1, pp. 11–19. <https://doi.org/10.1134/S1819712419010124> (In English)
- Medvedeva, A. V., Rebrova, A. V., Zalomaeva, E. S. et al. (2022) Role of LIM kinase 1 in dopaminergic and serotonergic neurons in genome stability, learning and memory during stress response to weakening of Earth's magnetic field in *Drosophila*. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 58, no. 1, pp. 35–44. <https://doi.org/10.1134/S0022093022010033> (In English)
- Mohammad, F., Mai, Y., Ho, J. et al. (2024) Dopamine neurons that inform *Drosophila* olfactory memory have distinct, acute functions driving attraction and aversion. *PLoS Biology*, vol. 22, no. 11, article e3002843. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002843> (In English)
- Nikitina, E. A., Zalomaeva, E. S., Medvedeva, A. V. et al. (2024) The role of LIM Kinase 1 in memory processes. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 54, no. 5, pp. 764–780. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01656-0> (In English)
- Redt-Clouet, C., Trannoy, S., Boulanger, A. et al. (2012) Mushroom body neuronal remodelling is necessary for short-term but not for long-term courtship memory in *Drosophila*. *European Journal of Neuroscience*, vol. 35, no. 11, pp. 1684–1691. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08103.x> (In English)
- Sitaraman, D., Zars, M., LaFerriere, H. et al. (2008) Serotonin is necessary for place memory in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 105, no. 14, pp. 5579–5584. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0710168105> (In English)
- Yang, X., Cao, Z., Zhang, J. et al. (2018) Dendritic spine loss caused by AlCl₃ is associated with inhibition of the Rac 1/cofilin signaling pathway. *Environmental Pollution*, vol. 243, pp. 1689–1695. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.09.145> (In English)
- Zhao, X., Lenek, D., Dag, U. et al. (2018) Persistent activity in a recurrent circuit underlies courtship memory in *Drosophila*. *Elife*, vol. 7, article e31425. <https://doi.org/10.7554/eLife.31425> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2015) Education and memory in drosophila: Physiological and genetic bases. *Progress in physiological science*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Vetrovoy, O. V., Zalomaeva, E. S. et al. (2024) Overexpression of the *limk1* gene in *Drosophila melanogaster* can lead to suppression of courtship memory in males. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 89, no. 3, pp. 393–406. <https://doi.org/10.1134/S0006297924030015> (In English)