

# РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ОПИОИДНОЙ СИСТЕМЫ В УПРАВЛЕНИИ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В КОНТЕКСТЕ КОГНИТИВНЫХ НАГРУЗОК РАЗНОГО УРОВНЯ

УДК 616.12-008.31:613.73:576.53  
Поступила 16.09.2014 г.



**С.Б. Парин**, д.б.н., профессор кафедры психофизиологии, зав. лабораторией когнитивной психофизиологии<sup>1</sup>; старший научный сотрудник ЦНИЛ<sup>2</sup>;

**В.В. Ветюгов**, к.м.н., врач-нарколог<sup>3</sup>;

**А.В. Бахчина**, аспирант кафедры психофизиологии<sup>1</sup>;

**С.А. Полевая**, д.б.н., зав. отделом нейрофизиологии и экспериментального моделирования ЦНИЛ<sup>2</sup>; зав. кафедрой психофизиологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23;

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

<sup>3</sup>Нижегородский областной наркологический диспансер, Н. Новгород, 603065, ул. Дьяконова, 39

**Цель исследования** — изучение роли эндогенной опиоидной системы (ЭОС) в управлении ритмом сердца при когнитивных нагрузках разного уровня.

**Материалы и методы.** Приведена краткая историческая справка об исследовании роли ЭОС в регуляции функций организма. Выполнен сравнительный анализ динамики вариабельности сердечного ритма у наркозависимых лиц с редукцией рецепторного аппарата ЭОС и у здоровых добровольцев в контексте когнитивных нагрузок разного уровня. Обследовано 135 человек: 64 пациента наркологической клиники с зависимостью от опиатов составили экспериментальную группу и 71 здоровый студент — контрольную. Дозированная когнитивная нагрузка формировалась с помощью программно-аппаратного комплекса Handtracking (Россия). Продолжительный непрерывный мониторинг кардиоритма реализован с использованием технологии мобильной телеметрии.

**Результаты.** На основе показателей вариабельности сердечного ритма и пороговых характеристик когнитивных функций определены психофизиологические маркеры активности ЭОС при интерактивном взаимодействии с информационными образами. Установлено, что контрольная и экспериментальная выборки статистически значимо отличаются по спектральным показателям вариабельности сердечного ритма в стационарном контексте покоя и при решении когнитивных задач ( $p < 0,05$ ), а именно: для наркозависимых испытуемых характерны редукция режима вегетативной регуляции кардиоритма и отсутствие адаптационных изменений в структуре сердечного ритма при смене внешнего информационного контекста. Из предложенных контекстов выбраны наиболее информативные функциональные пробы, данные которых позволяют максимально эффективно определить состояние ЭОС, для разработки неинвазивных методов диагностики наркотизации и наркотической зависимости. Впервые применены технологии сбора физиологических данных, минимизирующие риски искажения когнитивного контекста, которые заключаются в привлечении ресурсов когнитивной системы к процессу измерения или к взаимодействию с экспертом.

**Ключевые слова:** эндогенная опиоидная система; вариабельность сердечного ритма; когнитивные функции.

## English

## The Role of the Endogenous Opioid System in the Control of Heart Rate Variability under Cognitive Loads of Various Levels

**S.B. Parin**, D.Bio.Sc., Professor, the Department of Psychophysiology, Head of Cognitive Psychophysiology Laboratory<sup>1</sup>; Senior Research Worker, Central Scientific Research Laboratory<sup>2</sup>;

**V.V. Vetyugov**, PhD, Narcologist<sup>3</sup>;

**A.V. Bakhchina**, Postgraduate, the Department of Psychophysiology<sup>1</sup>;

**S.A. Polevaya**, D.Bio.Sc., Head of Neurophysiology and Experimental Simulation Department, Central Scientific Research Laboratory<sup>2</sup>; Head of Psychophysiology Department<sup>1</sup>

Для контактов: Полевая Софья Александровна, e-mail: s453383@mail.ru

<sup>1</sup>Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod — National Research University, Prospekt Gagarina, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

<sup>3</sup>Nizhny Novgorod Regional Oncological Hospital, D'yakonova St., 39, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603065

**The aim of the investigation** is to study the role of the endogenous opioid system (EOS) in the control of the heart rate under cognitive loads of different levels.

**Materials and Methods.** There has been given a brief historical background of the study of the role of endogenous opioid system (EOS) in regulation of body functions. A comparable analysis of the heart rate variability dynamics was carried out in drug-addicts with reduction of EOS receptor apparatus and healthy volunteers in the context of cognitive loads of different levels. 135 individuals were examined: 64 patients of the narcologic clinic with addiction to opiates composed an experimental group, and 71 healthy students were included into the control group. A measured cognitive load was formed using hardware-software complex "Handtracking" (Russia). Long-term continuous monitoring of heart rate was carried on by means of mobile telemetry.

**Results.** The psychophysiological markers of EOS activity during interactive communication with information images were determined on the basis of parameters of the heart rate variability and threshold characteristics of cognitive functions. It was established, that control and experimental samples were statistically significantly different by the frequency-domain indices of the heart rate variability in the stationary context of rest and in solving cognitive tasks ( $p < 0.05$ ), i.e. reduction of the mode of the autonomic regulation of heart rate and lack of adaptative alterations in the structure of the heart rate in case of changing the external information context, were characteristic of the examined drug-addicts. The most informative functional tests, the data of which make it possible to identify most effectively the condition of EOS and to develop noninvasive methods of diagnosing narcotization and addiction, were selected from the suggested contexts. Methods of collecting physiological data, minimizing the risks of cognitive context distortion, implying involvement of resources of the cognitive system in the process of measuring or interaction with an expert, were used for the first time.

**Key words:** endogenous opioid system; heart rate variability; cognitive functions.

**История вопроса.** Эндогенная опиоидная система (ЭОС), открытая 40 лет назад [1–6], сразу же привлекла к себе внимание исследователей благодаря выраженным антиноцицептивным свойствам [7–9]. Наряду с выявлением ведущей роли ЭОС в формировании разных клинических форм подавления болевой чувствительности (медикаментозные, акупунктурные, электростимуляционные и другие воздействия) обнаружен существенный вклад этой системы в развитие так называемой стресс-аналгезии [10–13], возникающей в ответ на повреждение или его угрозу. Был поставлен вопрос о влиянии ЭОС на висцеральные системы, обеспечивающие физиологический (но не информационный) компонент стресс-реакции, и обнаружен существенный вклад опиоидных пептидов в регуляцию кардиоваскулярной, респираторной и других систем организма в условиях повреждающих воздействий [14]. На рубеже 80-х годов прошлого века были опубликованы первые данные о противошоковом эффекте блокаторов опиатных рецепторов [15–26], полученные в опытах на разных видах животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики, кошки, собаки и т.д.) при использовании разных экспериментальных моделей шока (геморрагический, электрошоковой, эндотоксиновой, экзотоксиновой, окклюзионный, спинальный и т.п.). Использование опиатных антагонистов в противошоковой терапии было запатентовано [27–28] и стало внедряться в реаниматологическую клиническую практику. Однако сугубо медицинские аспекты проблемы ЭОС оттеснили на второй план исследования тонких механизмов влияния опиоидов на регуляцию висцеральных функций в условиях экстремальных (в том числе информационных) нагрузок.

Базовым экстремальным состоянием является стресс. Он может выступать и как основной компо-

нент экстремального состояния, и как формирующий фактор, и как реакция, развивающаяся в ответ на экстремальное воздействие [29]. Г. Селье, как известно, относил шок к стрессу, проявляющемуся в крайней степени [29]. Считается, что вопрос о механизмах экстремальных состояний детально проработан. Однако это далеко не так. В частности, на протяжении многих десятилетий основные физиологические механизмы стресса (и в большой мере шока) традиционно сводятся к экстренной активации двух нейроэндокринных комплексов: симпатoadrenalовой системы и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [30–33]. Не вызывает сомнения, что эти две системы, обеспечивая разные компоненты неспецифической активации психических, моторных, метаболических и висцеральных функций, в основном формируют две первые стадии стресса: тревоги и резистентности. В то же время очень поверхностно исследованы механизмы третьей стадии стресса — стадии истощения, что во многом связано с «гипнозом» классических представлений о ней как о периоде полной дезинтеграции регуляторных и исполнительных механизмов [33–36]. Противовесом этому заблуждению могут служить работы одного из авторов статьи [37–39], которые убедительно свидетельствуют, что стадия истощения представляет собой столь же регулируемый процесс, что и две первые стадии стресса, только базовой нейроэндокринной системой управления становится ЭОС, обеспечивающая минимизацию энергозатрат и перевод организма в гипобиотический режим [37–39]. При этом ЭОС с разной степенью доминирования присутствует на всех трех стадиях стресс-реакции. Эти положения аргументируются результатами многочисленных экспериментов на животных и расчетов на нейроподобной математической модели, одна-

ко несомненно, что принципиально важным является проведение исследований с привлечением неинвазивных методов мониторинга функционального состояния человека в условиях его естественной деятельности, прежде всего — при когнитивных нагрузках. В последние десятилетия стала очевидной высокая информативность и надежность неинвазивного метода кардиоинтервалографии при его применении именно с целью мониторинга функционального состояния человека не только в лабораторных, но и в естественных условиях [40–43]. Предпринимаются попытки использования этого метода для оценки уровня эмоциональных, когнитивных нагрузок, стресса и т.д. [44–50]. Однако эти попытки далеко не всегда приносят адекватные результаты, что связано не только с общеизвестными проблемами зашумленности и нестационарности регистрируемых сигналов [51], но и с недооценкой роли ЭОС в регуляции сердечного ритма. Эта проблема глубоко проанализирована сегодня лишь в клиническом аспекте. Так, многолетние исследования Томской кардиологической школы [52–55] продемонстрировали антиаритмическое и угнетающее действие опиоидных пептидов на работу сердца; зарубежный опыт выявляет отрицательные хроно-, дромо- и ионотропные эффекты при стимуляции опиатных рецепторов и обратную ситуацию — при введении антагониста опиатных рецепторов налоксона [56–59]. Очевидно, что отсутствие систематических исследований вклада ЭОС в ритмогенную регуляцию сердечной деятельности становится сегодня одним из главных препятствий на пути поиска вегетативных динамических маркеров когнитивных нагрузок разного уровня. Проведенная работа призвана способствовать устранению этого существенного пробела в знании фундаментальных механизмов когнитивных процессов.

**Цель исследования** — изучение особенностей вегетативного обеспечения когнитивных нагрузок, связанных с нарушением активности эндогенной опиоидной системы.

**Материалы и методы.** Использован комплекс методов, направленных на изучение динамических аспектов активности ЭОС в функциональной системе, обеспечивающей когнитивные, аффективные и поведенческие реакции при взаимодействии с информационными объектами виртуальной компьютерной среды (рис. 1).

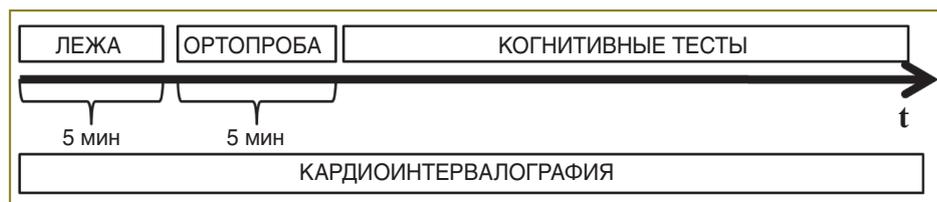
Проведен сравнительный анализ динамики вегетативной регуляции в контексте управляемых когнитивных нагрузок для двух кластеров: 1-й кластер — люди с физической формой наркотической зависимости, у

которых редуцирована матрица опиатных рецепторов и подавлены функции ЭОС; 2-й кластер — здоровые лица с неповрежденным аппаратом опиатных рецепторов и полноценной активностью ЭОС. Применены технологии сбора физиологических данных, которые минимизируют риски искажения когнитивного контекста, связанные с привлечением ресурсов когнитивной системы к процессу измерения или взаимодействию с экспертом. Продолжительный непрерывный мониторинг кардиоритма (кардиоинтервалография) реализован с помощью технологии мобильной телеметрии [60–62]. Технология мониторинга основана на использовании беспроводных сенсорных сетей, передающих сигнал от компактной низкоэнергоемкой сенсорной платформы BioHarness (США), которая включает датчики кардиосигнала, устройство приема-передачи сигнала, модуль памяти и процессор. Сигнал от платформы по каналу Bluetooth передается на смартфон. Смартфон обеспечивает передачу сигналов в Интернет к удаленному серверу по каналу GPS.

С помощью программно-аппаратного комплекса Handtracking (Россия) обеспечивалось формирование дозированной когнитивной нагрузки и измерение пороговых характеристик когнитивной системы человека по отношению к звуковым и зрительным стимулам в различных динамических контекстах [63]. Реализован набор из 6 функциональных проб и зарегистрированы показатели реакций для следующих контекстов:

1. *Тесты на сенсомоторную координацию.* Измеряемые показатели: время сенсомоторной реакции при предъявлении серий звуковых щелчков с межстимульным интервалом от 300 мс до 5 с. Уровень нагрузки задается величиной межстимульного интервала и количеством стимулов в серии. В данном исследовании в каждом эксперименте испытуемые проходили от 4 до 8 серий. В каждой серии предъявлялось 10 стимулов с постоянным межстимульным интервалом, длительность предъявления стимулов — 23 мкс. Эксперимент заканчивался на той серии, в которой испытуемый ошибался более трех раз. За ошибку принимали пропуск стимулов, досрочную реакцию на стимул.

2. *Тест Струпа на когнитивный конфликт.* Измеряемые показатели: время реакции и количество ошибок при разных соотношениях вербальной и зрительной информации. Испытуемые проходили 4 серии в тесте: 1) цвет букв слов — черный, необходимо выбрать иконку, цвет которой соответствует семантике слова; 2) цвет букв слов совпадает с их семантикой, необходимо выбрать иконку соответствующего цвета; 3) цвет букв слов и их семантика не совпадают, необходимо выбрать иконку, цвет которой совпадает с семантикой слова; 4) цвет букв слов и их семантика не совпадают, необходимо выбрать иконку, цвет которой соответствует цвету букв слова. Каждая серия содержала 10 стимулов.



**Рис. 1.** Схема эксперимента. Непрерывное измерение динамики вегетативной регуляции у условно здоровых испытуемых и наркотических постабстинентов при последовательной смене поведенческих контекстов: в покое, при ортостатической нагрузке и при выполнении серии когнитивных тестов

3. *Компьютерная кампиметрия.* Измеряемые показатели: функция цветоразличения, отображающая связь между оттенком цветового стимула и порогом цветоразличения в рамках цветовой модели HLS. Измерение порогов цветоразличения проводилось по шкале Н от 0 до 250 усл. ед. с шагом 10 усл. ед.

4. *Компьютерная латерометрия.* Измеряемые показатели: пороги латерализации дихотического стимула, направление функциональной межполушарной асимметрии, коэффициент межполушарной асимметрии.

5. *Тест «Часы с поворотом».* Измеряемые показатели: ошибка воспроизведения положения часовых стрелок по отношению к заданию; динамика ошибок при повторении задания в циклах с обратной связью, информирующей о величине ошибки. Испытуемым предъявлялось 10 заданий, от 0 до 12 часов, начальное отклонение стимула — часовой стрелки — составляло 1 ч 30 мин, длина стимула — 40 мм, ширина — 2 мм, способ управления — джойстик.

6. *Тест «Угол наклона отрезка».* Измеряемые показатели: ошибки управления ориентацией линии по отношению к образцу, динамика ошибок в процессе управления, дифференциальные пороги по углу наклона отрезка в диапазоне от 0 до 180° с шагом 22,5°. Уровень нагрузки задается коэффициентом связи между смещением манипулятора и изменением угла наклона отрезка: чем выше коэффициент, тем сложнее управлять объектом. Испытуемым в каждом измерении предъявлялось 9 стимулов-образцов, начальное отклонение управляемого стимула от стимула-образца — 15°, время удержания управляемого стимула — 5000 мс, длина стимулов — 50 мм, толщина стимулов — 1 мм.

В процессе выполнения функциональных проб велась непрерывная запись кардиоритма с маркировкой начала и окончания каждого теста. Кроме того, для каждого участника обследования сделана 5-минутная запись кардиоритма в положении «лежа» и проведена стандартная ортопроба (клиническая модель физического стресса).

Для оценки быстрых изменений в режимах вегетативной регуляции, согласованных по временному масштабу с динамикой информационных образов, использовано Фурье-преобразование со скользящим окном и разработаны новые алгоритмы анализа данных кардиоинтервалографии, обеспечивающие исследование микроструктуры ритмограмм на основе выделения сверхвысокочастотных компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР). При спектральном анализе вариабельности R–R-интервалов помимо классических частотных диапазонов (0,04–0,6 Гц) проанализирована слабо исследованная ранее [64] очень высокочастотная область спектра (0,45–5,0 Гц), отражающая краткосрочные регуляторные воздействия на сердечный ритм. Новые методы анализа позволяют получать информацию о функциональном состоянии по записям продолжительностью от 10 с, что в 30 раз повышает разрешение по времени относительно традиционных методов, допускающих корректный анализ по записям с продолжительностью не менее 300 с.

Для статистического анализа применены следующие

методы: кластерный анализ (кластеризация методом К-средних), дисперсионный анализ (многомерный метод дисперсионного анализа повторных измерений), корреляционный анализ. Статистическую обработку результатов проводили при помощи программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Таким образом, благодаря сравнительному анализу контекстозависимой ВСР и пороговых характеристик когнитивной системы человека между выборками здоровых и наркозависимых субъектов, мы получили возможность выявить вегетативные и когнитивные корреляты физиологической активности ЭОС в контексте дозированных когнитивных нагрузок.

Выборку составили: экспериментальная группа — пациенты наркологической клиники с зависимостью от опиатов (постабстинентный период),  $n=64$ ; контрольная группа — студенты-психологи факультета социальных наук Нижегородского университета,  $n=71$ . Все испытуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

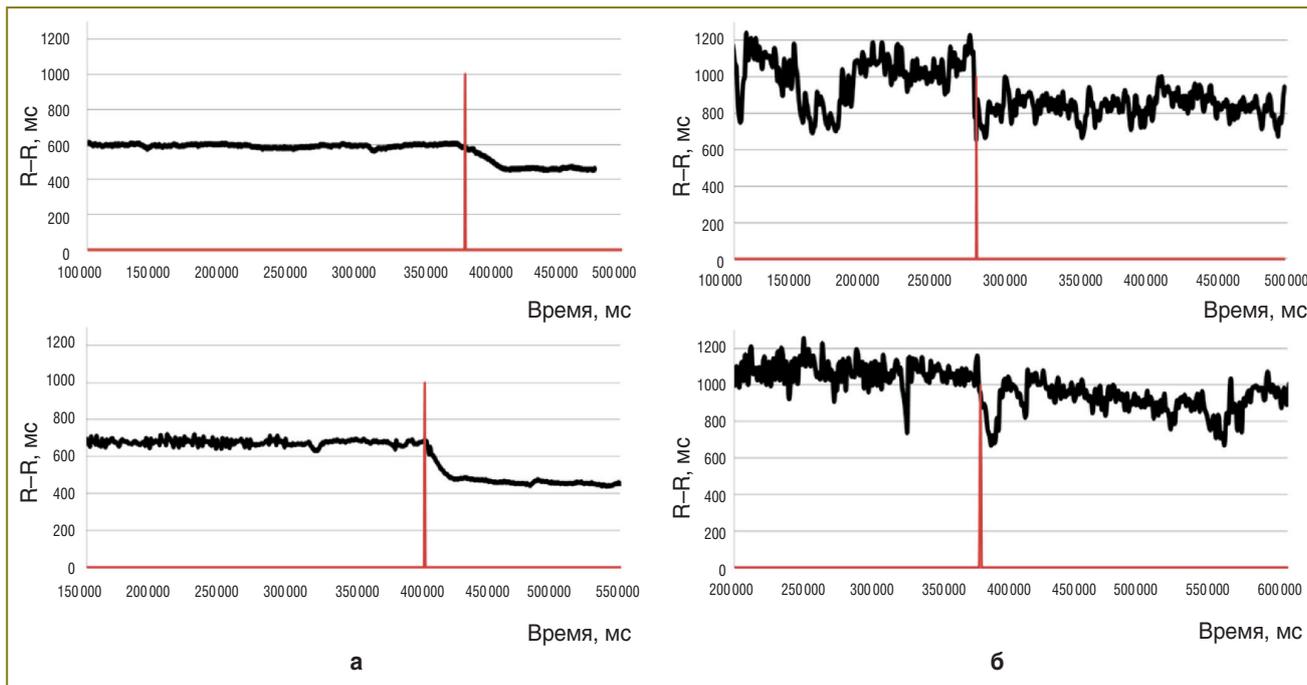
**Результаты.** Вегетативная регуляция сердечного ритма у наркозависимых характеризовалась значительным уменьшением по сравнению с контрольной группой всех базовых показателей ВСР: общая мощность спектра ВСР в экспериментальной группе ниже почти в 5 раз; мощности в диапазонах низких частот (0,04–0,15 Гц) ниже в 4 раза, а высоких частот (0,15–0,6 Гц) — на порядок, что отражает снижение активности соответственно симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Кроме того, индекс вегетативного баланса, который отражает превышение мощности симпатической регуляции сердечного ритма над мощностью парасимпатической регуляции, значительно выше у наркозависимых пациентов ( $p<0,05$ , критерий Стьюдента). Ритмограммы у экспериментальной группы значительно отличаются от контрольной — наблюдаются высокие значения частоты сердечных сокращений и значительное уменьшение ВСР.

Следует отметить, что у 90% больных были зафиксированы нарушения сердечного ритма в виде тахикардии, аритмии, экстрасистолии (рис. 2).

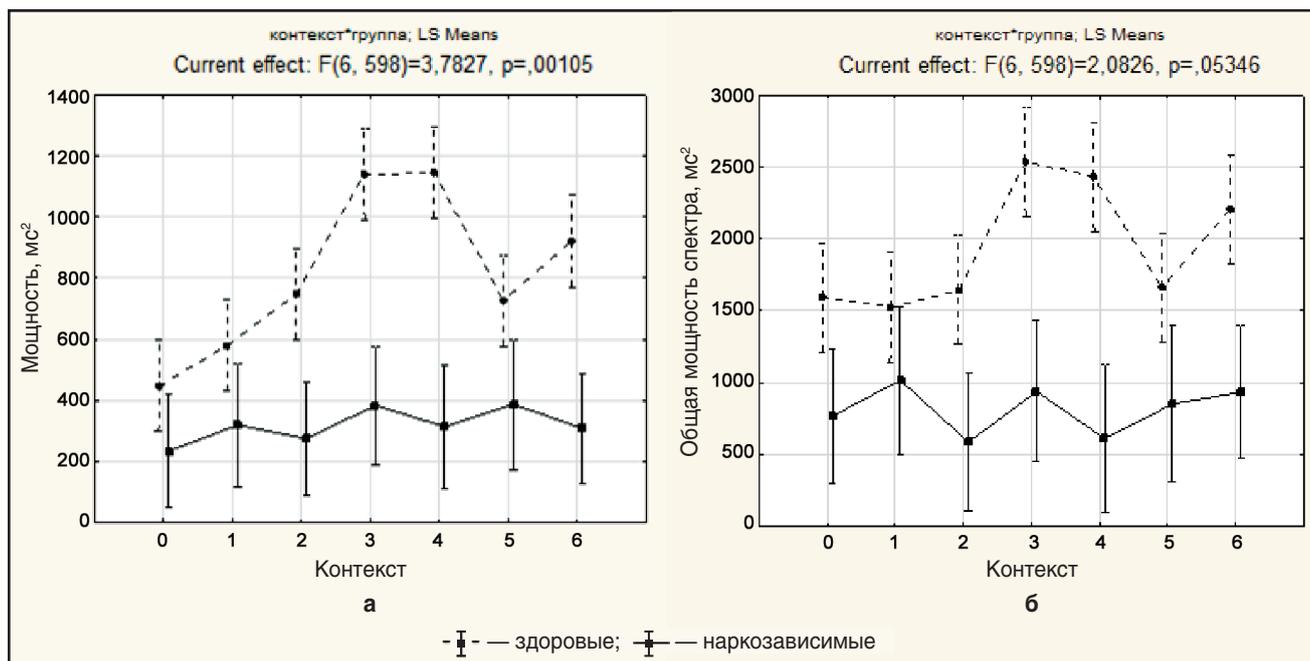
В динамике ВСР в ходе проведения функциональных проб выявлена высокая степень пластичности показателей у здоровых испытуемых при изменении информационного контекста. Дисперсионный анализ (линейные модели с повторными измерениями) показал статистически значимые различия дисперсии ( $p<0,05$ ) параметров ВСР в контекстах разных проб (рис. 3).

На рис. 4 представлены примеры спектров ритмограмм для испытуемых обеих групп. Можно заметить, что, во-первых, пиковая частота в очень высокочастотном диапазоне ВСР (0,45–5,0 Гц) для испытуемых наркозависимых выше, чем для контрольной группы. Во-вторых, мощность сверхвысокочастотной составляющей спектра в группе наркозависимых значительно ниже.

Наблюдаемые визуально отличия подтвердились при статистическом сравнении выборок показателей очень высокочастотной области спектра ВСР ( $p<0,05$ , критерий Стьюдента). Используя значения показателей



**Рис. 2.** Редукция вегетативной регуляции кардиоритма у наркозависимых. Ритмограммы наркозависимых (а) и здоровых (б) испытуемых; красным маркером обозначен момент начала ортостатической пробы



**Рис. 3.** Динамика параметров variability сердечного ритма (а — LF,  $ms^2$ ; б — TP,  $ms^2$ ) в 6 пробах: 0 — лежа; 1 — компьютерная латерометрия; 2 — компьютерная кампиметрия; 3 — тест Струпа; 4 — тест «Часы»; 5 — тест «Управление углом наклона отрезка»; 6 — измерение времени сенсомоторной реакции. Отличие дисперсий параметров в контекстах по F-критерию в группе здоровых достоверно ( $p=0,02$ ), в группе наркозависимых — недостоверно ( $p=0,08$ ), отличия параметров между группами достоверны ( $p<0,01$ , критерий Стьюдента)

из этого диапазона, а именно рассчитывая мощность пиковой (максимальной) частоты, пиковую частоту, минимальную частоту, максимальную частоту, мы произвели кластерный анализ методом К-средних, в резуль-

тате которого удалось выделить два кластера, значимо отличающихся по данным показателям. 1-й кластер содержит 100% испытуемых из выборки контроля, 2-й — 84% испытуемых из группы наркозависимых. Таким

образом, удалось выделить границы показателей сверхвысокочастотной области спектра ВСР, специфичные для обеих выборок (табл. 1).

**Обсуждение.** Наркозависимые испытуемые в сравнении с контролем имеют сниженную активность центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма на фоне доминирующей активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Этот эффект согласуется с данными исследований [65, 66], в которых в качестве экспериментальной модели снижения активности ЭОС использовалось введение налоксона — блокатора опиатных рецепторов. При введении налоксона наблюдаются повышение частоты сердечных сокращений и снижение ВСР. С другой стороны, усиление активности ЭОС с помощью методов акупунктуры и транскраниальной стимуляции повышает сбалансированность процессов вегетативной регуляции сердечного ритма [67].

Новым и важным аспектом результатов проведенного исследования стала демонстрация отсутствия у наркозависимых испытуемых адаптивных изменений сердечного ритма при смене задачи в контексте когнитивных нагрузок. В выборке наркозависимых изменения режима вегетативной регуляции минимальны, что говорит о снижении количества степеней свободы при использовании функциональной системы, реализующей достижение полезного приспособительного результата в конкретных задачах.

В качестве основания для возможных объяснений описанных эффектов могут выступать механизмы участия опиоидных пептидов в управлении ритмом сердца (табл. 2). Данные таблицы основаны на исследованиях Ю.Б. Лишманова с соавт., которые показали, что эндогенные опиоидные пептиды, являющиеся агонистами центральных и периферических опиатных рецепторов, играют ключевую роль в реализации адаптационных процессов [52–55, 68].

Таблица 2

**Механизмы участия опиоидных пептидов в формировании адаптации сердца [52–55, 68]**

| Участие опиоидных пептидов в управлении ритмом сердца             |   |
|---|---|
| Через центральные опиатные рецепторы                              | Через периферические опиатные рецепторы   |
| Уменьшение уровня стресс-гормонов (адреналин, норадреналин, АКТГ) |   |
| Изменение тонуса симпатического и парасимпатического звеньев ВНС  | Снижение соотношения цАМФ/цГМФ в миокарде |
|   | Активация синтеза белков миокарда         |

З д е с ь: АКТГ — адренокортикотропный гормон, ВНС — вегетативная нервная система, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.



Рис. 4. Примеры спектров вариабельности сердечного ритма испытуемых из группы контроля и наркозависимых

Таблица 1

**Средние значения и ошибки средних показателей очень высокочастотной области спектра ВСР в группах здоровых испытуемых и наркозависимых**

| Группа         | Параметры спектра    |                 |                     |                      |
|----------------|----------------------|-----------------|---------------------|----------------------|
|                | мода пиковой частоты | пиковая частота | минимальная частота | максимальная частота |
| Наркозависимые | 1320,33±1796,09      | 1,51±0,11       | 1,41±0,11           | 1,58±0,10            |
| Здоровые       | 8067,17±4772,20      | 0,85±0,12       | 0,76±0,13           | 0,93±0,12            |

В результате актуализации такого аспекта состояния наркозависимых лиц возможной рекомендацией для врачей наркологических клиник является направление данных больных на кардиологическое обследование и использование в практике наркологической реабилитации помимо психоактивных препаратов кардиотропных средств, например бета-адреноблокаторов, которые снимают эффекты симпатoadреналовой гиперактивации.

Выявленные в работе показатели очень высокочастотной области спектра ВСР (0,45–5,0 Гц), информативные для дифференциации наркозависимых больных и здоровых испытуемых, в перспективе могут использоваться для неинвазивной диагностики наркозависимости.

Необходимо подчеркнуть, что принципиально важным для выяснения роли ЭОС в реализации когнитивных функций является согласованный анализ по-

казателей вегетативной регуляции кардиоритма и показателей эффективности когнитивных процессов у наркозависимых лиц.

**Заключение.** Угнетение регуляторной функции эндогенной опиоидной системы снижает адаптивность вегетативной регуляции сердечного ритма. У наркозависимых лиц отсутствуют изменения режима вегетативной регуляции при смене целевой задачи в контексте когнитивных нагрузок разного уровня. Этот эффект можно объяснить двумя возможными механизмами. Во-первых, из структуры нервно-гуморальной регуляции сердечного ритма исключается одна из базовых нейрохимических систем мозга — эндогенная опиоидная система. Соответственно, система управления сердечным ритмом редуцируется. Во-вторых, нарушение эндогенной опиоидной системы ведет к устранению тормозных (лимитирующих) механизмов, ввиду чего симпатoadреналовые воздействия становятся гиперактивированными. Таким образом, угнетение активности эндогенной опиоидной системы ведет к нарушению адаптационных процессов при когнитивных нагрузках.

**Финансирование исследования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 14-06-00390 А.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

## Литература

- Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179(4077): 1011–1014, <http://dx.doi.org/10.1126/science.179.4077.1011>.
- Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1973; 32(3): 217–223.
- Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill U.A., Morgan B.A., Morris H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258(5536): 577–579, <http://dx.doi.org/10.1038/258577a0>.
- Terenius L., Wahlström A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sci* 1975; 16(12): 1759–1764, [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90269-6](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(75)90269-6).
- Teschemacher H., Opheim K.E., Cox B.M., Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. Isolation. *Life Sci* 1975; 16(12): 1771–1776, [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90271-4](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(75)90271-4).
- Iversen L. Chemical identification of a natural opiate receptor agonist in brain. *Nature* 1975; 258(5536): 567–568, <http://dx.doi.org/10.1038/258567a0>.
- Akil H., Watson S.J. The role of endogenous opiates in pain control. In: *Pain and society*. Edited by H.W. Kosterlitz, L.Y. Terenius. New York: Springer-Verlag, Chemie GmbH; 1980; p. 201–222.
- Watkins L.R., Mayer D.J. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science* 1982; 216(4551): 1185–1192, <http://dx.doi.org/10.1126/science.6281891>.
- Vaccarino A.L., Kastin A.J. Endogenous opiates: 2000. *Peptides* 2001; 22(12): 2257–2328, [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-9781\(01\)00566-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-9781(01)00566-6).
- Bodnar R.J., Kelly D.D., Spiaggia A., Ehrenberg C., Glusman M. Dose-dependent reductions by naloxone of analgesia induced by cold-water stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 8(6): 661–672.
- Teschemacher H., Breidenbach T., König A., Luckhardt M., Davies-Osterkamp S. Plasma levels of beta-endorphin/beta-lipotropin in humans under stress. *Endogen. And Exogen. In: Opiate agonists and antagonists*. Proc. Int. Narcotic Res. New York; 1980; p. 307–308.
- Bodnar R.J., Klein G.E. Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides* 2006; 27(12): 3391–3478, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2006.07.011>.
- Lee J.S., Stiell I.G., Wells G.A., Elder B.R., Vandemheen K., Shapiro S. Adverse outcomes and opioid analgesic administration in acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2000; 7(9): 980–987, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2000.tb02087.x>.
- Florez J., Mediavilla A., Pazos A. Respiratory effects of beta-endorphin, D-Ala2-met-enkephalinamide, and Met-enkephalin injected into the lateral ventricle and the pontomedullary subarachnoid space. *Brain Res* 1980; 199(1): 197–206.
- Faden A.I., Holaday J.W. Opiate antagonists: a role in the treatment of hypovolemic shock. *Science* 1979; 205(4403): 317–318, <http://dx.doi.org/10.1126/science.451606>.
- Faden A.J., Holaday J.W. Naloxone treatment of endotoxin shock: stereospecificity of physiologic and pharmacologic effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 212(3): 441–447.
- Holaday J.W., Faden A.J. Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res* 1980; 189(1): 295–299.
- Golanov E.V., Parin S.B., Suchkov V.V. Effect of naloxone in different doses on the course of hemorrhagic shock in rats. *Bull Exp Biol Med* 1983; 96(4): 1425–1428, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00837932>.
- Golanov E.V., Parin S.B., Yasnetsov V.V. Effect of nalorphine and naloxone on the course of electronociceptive shock in rabbits. *Bull Exp Biol Med* 1982; 93(6): 765–767, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00830666>.
- Golanov E.V., Fufacheva A.A., Parin S.B. Plasma  $\beta$ -endorphin-like immunoreactivity and its variations in baboons. *Bull Exp Biol Med* 1985; 100(6): 1653–1655, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00836297>.
- Golanov E.V., Fufacheva A.A., Cherkovich G.M., Parin S.B. Effect of ligands of opiate receptors on emotogenic cardiovascular responses in lower primates. *Bull Exp Biol Med* 1987; 103(4): 478–481, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00842473>.
- Golanov E.V., Yasnetsov V.V., Parin S.B., Kalyuzhnyi L.V. Effect of destruction of the paraventricular and mediobasal hypothalamus on pain shock in rabbits. *Bull Exp Biol Med* 1982; 94(2): 1024–1028, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00830699>.
- Парин С.Б. Изменения состояния эндогенной опиоидной системы в условиях воздействия на организм животных ядов. В кн.: *Механизмы действия зоотоксинов*. Горький; 1986; с. 82–87.
- Парин С.Б. Нейроэндокринные механизмы устойчивости организма к воздействию зоотоксинов. В кн.: *Зоотоксины в экспериментальной биологии и медицине*. Горький; 1990; с. 73–83.
- Парин С.Б., Голанов Е.В., Епифанов Ю.Б., Яснецов В.В. Возможная роль опиатной системы в интоксикации животными ядами. В кн.: *Механизмы действия зоотоксинов*. Горький; 1981; с. 101–116.
- Feuerstein G., Ailam R., Bergman F. Reversal by naloxone of hemorrhagic shock in anephric cats. *Eur J Pharmacol* 1980; 65(1): 93–96.
- Голанов Е.В., Калужный Л.В., Парин С.Б., Судаков К.В. Способ лечения шокового состояния. А.с. 1138165. СССР; 1984.
- Holaday J.W., Faden A.I. Narcotic antagonists in the therapy of shock. US patent 4,434,168. 1984.
- Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 1946; 6: 117–230.
- Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока. Л; 1978; 247 с.

31. Кулагин В.К., Ковалев О.А., Криворучко Б.И., Шереметевская С.К. Стресс и емкостная функция системы кровообращения. В кн.: Нервные и эндокринные механизмы стресса. Кишинев: Изд-во «Штиинца»; 1980; с. 143–156.
32. Монов А. Шоковые состояния при острых токсических и аллергических заболеваниях. София: Медицина и физкультура; 1982; 238 с.
33. Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи. Науч. ред. Г.С. Мазуркевич, С.Ф. Багненко. СПб: Политехника; 2004; 539 с.
34. Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal: Acta Inc. Medical Publishing; 1950; 822 p.
35. Шерман Д.М., Бродзь В.А., Лафаренко В.А., Микуляк И.В., Трач В.М., Форманчук О.К., Шапиро И.Я. Роль эндогенной опиоидной системы в механизмах формирования шока. Архив клинической и экспериментальной медицины 2003; 12(2): 153–157.
36. Шутеу Ю., Бэндиля Т., Кафрица А., Букур А.И., Кындя В. Шок: терминология и классификации. Шоковая клетка. Патолофизиология и лечение. Бухарест: Воениздат; 1981; 515 с.
37. Парин С.Б. Люди и животные в экстремальных ситуациях: нейрохимические механизмы, эволюционный аспект. Вестник Новосибирского государственного университета 2008; 2(2): 118–135.
38. Парин С.Б. Нейрохимические и психофизиологические механизмы стресса и шока. Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского 2001; 20–28.
39. Parin S.B., Tsvetov A.V., Yakhno V.G. Model of neurochemistry mechanisms of stress and shock based on neuron-like network. In: Proceedings of International Symposium "Topical problems of biophotonics". Moscow: 2007; 245–246.
40. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Очерки клинической физиологии кровообращения. М: Медицина; 1960; 427 с.
41. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М: Наука; 1984; 222 с.
42. Johnson A.W., Gallagher M., Holland P.C. The basolateral amygdala is critical to the expression of pavlovian and instrumental outcome-specific reinforcer devaluation effects. *J Neurosci* 2009; 29(3): 696–704, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3758-08.2009>.
43. Ruiz-Padial E., Vila J., Thayer J.F. The effect of conscious and non-conscious presentation of biologically relevant emotion pictures on emotion modulated startle and phasic heart rate. *Int J Psychophysiol* 2011; 79: 341–346, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.12.001>.
44. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003; 126(10): 2139–2152, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg216>.
45. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* 2009; 44(1): 213–222, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>.
46. Ahs F., Sollers J.J. 3rd, Furmark T., Fredrikson M., Thayer J.F. High-frequency heart rate variability and corticostriatal activity in men and women with social phobia. *NeuroImage* 2009; 47(3): 815–820, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.091>.
47. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers M.J.J., Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(2): 747–756, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.
48. Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R., Seidel H., Eckberg D.L. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(6): H2804–H2814.
49. Tzaneva L., Danev S., Nikolova R. Investigation of noise exposure effect on heart rate variability parameters. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9(3): 130–132.
50. Taelman J., Vandepuut S., Vlemincx E., Spaepen A., Van Huffel S. Instantaneous changes in heart rate regulation due to mental load in simulated office work. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111(7): 1497–1505, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-010-1776-0>.
51. Бань А.С., Парамонова Н.А., Загородный Г.М., Бань Д.С. Анализ взаимосвязи показателей вариабельности ритма сердца. *Военная медицина* 2010; 4: 21–24.
52. Lishmanov Yu.B., Amosova E.N., Slepishkin V.D., Yaremenko K.V. The antistressor effect of D-Ala2-Leu5-Arg6-enkephalin. *Bull Exp Biol Med* 1984; 98(2): 199–200, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01262472>.
53. Лишманов Ю.Б., Маслов П.Н., Ласукова Т.В. Роль опиоидной системы в адаптации организма и защите сердца при стрессе. *Успехи физиологических наук* 1997; 28(1): 75–97.
54. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Ревинская Ю.Г. Взаимодействие симпатoadrenalовой и опиоидной систем как регуляторный механизм, определяющий устойчивость сердца к повреждающему действию стресса. *Успехи физиологических наук* 2001; 32(4): 73–80.
55. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Там С.В., Реброва Т.Ю. Роль мю- и дельта-опиатных рецепторов в формировании резистентности к свободнорадикальному повреждению. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2001; 87(5): 628–641.
56. Chao C.C., Hu S., Shark K.B., Sheng W.S., Gekker G., Peterson P.K. Activation of mu opioid receptors inhibits microglial cell chemotaxis. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281(2): 998–1004.
57. Kuusela T.A., Kaila T.J., Kähönen M. Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure. *BMC Physiol* 2003; 3(1): 11, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6793-3-11>.
58. Hsieh C.W., Mao C.W., Young M.S., Yeh T.L., Yeh S.J. Assessment of parasympathetic control of blood vessel by pulsation spectrum and comparison with spectral method of RR intervals. *Biomed Eng Appl Basis Comm* 2003; 15(1): 8–16.
59. Yildiz M., Ider Y.Z. Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum. *Physiol Meas* 2006; 27(10): 973–988, <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/27/10/004>.
60. Полевая С.А., Парин С.Б., Бахчина А.В., Некрасова М.М., Шишалов И.С., Рунова Е.В., Кожевников В.В. Система определения функционального состояния группы людей. Патент РФ №129680. 2013.
61. Полевая С.А., Парин С.Б., Бахчина А.В., Некрасова М.М., Шишалов И.С., Рунова Е.В., Кожевников В.В. Система определения функционального состояния группы людей с обратной связью. Патент РФ №129681. 2013.
62. Runova E.V., Parin S.B., Nekrasova M.M., Bakhchina A.V., Kovalchuk A.V., Shyshalov I.S., Poleyava S.A. Monitoring and distant diagnostics of sportsmen's functional state based on information technologies and telemetry in the conditions of natural activity. *Int J Psychophysiology* 2012; 85(3): 420–421.
63. Антоненко В.А., Казаков В.В., Полевая С.А. Hand-tracking: исследование первичных когнитивных функций человека по их моторным проявлениям. В кн.: Современная экспериментальная психология. Науч. ред. Барабанщиков В.А. М: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2011; с. 39–53.
64. Onorati F., Barbieri R., Mauri M., Russo V., Mainardi L. Reconstruction and analysis of the pupil dilation signal: application to a psychophysiological affective protocol. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 5–8, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609423>.

65. Chao D.M., Shen L.L., Tjen-A-Looi S., Pittsillides K.F., Longhurst J.C. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. *Am J Physiol* 1999; 276(6 Pt2): H2127–H2134.

66. Tjen-A-Looi S.C., Li P., Li M., Longhurst J.C. Modulation of cardiopulmonary depressor reflex in nucleus ambiguus by electroacupuncture: roles of opioids and  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(5): 1369–1376, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00440.2011>.

67. Headrick J.P., Pepe S., Peart J.N. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Curr Pharm Dec* 2012; 18(37): 6090–6100, <http://dx.doi.org/10.2174/138161212803582360>.

68. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылов А.В., Ускина Е.В. Об участии эндогенных агонистов мю- и дельтаопиатных рецепторов в механизмах антиаритмического эффекта адаптации. *Вестник аритмологии* 1995; 5: 35–38.

## References

1. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179(4077): 1011–1014, <http://dx.doi.org/10.1126/science.179.4077.1011>.

2. Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1973; 32(3): 217–223.

3. Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill U.A., Morgan B.A., Morris H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258(5536): 577–579, <http://dx.doi.org/10.1038/258577a0>.

4. Terenius L., Wahlström A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sci* 1975; 16(12): 1759–1764, [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90269-6](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(75)90269-6).

5. Teschemacher H., Opheim K.E., Cox B.M., Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. Isolation. *Life Sci* 1975; 16(12): 1771–1776, [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(75\)90271-4](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(75)90271-4).

6. Iversen L. Chemical identification of a natural opiate receptor agonist in brain. *Nature* 1975; 258(5536): 567–568, <http://dx.doi.org/10.1038/258567a0>.

7. Akil H., Watson S.J. The role of endogenous opiates in pain control. In: *Pain and society*. Edited by H.W. Kosterlitz, L.Y. Terenius. New York: Springer-Verlag, Chemie GmbH; 1980; p. 201–222.

8. Watkins L.R., Mayer D.J. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science* 1982; 216(4551): 1185–1192, <http://dx.doi.org/10.1126/science.6281891>.

9. Vaccarino A.L., Kastin A.J. Endogenous opiates: 2000. *Peptides* 2001; 22(12): 2257–2328, [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-9781\(01\)00566-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-9781(01)00566-6).

10. Bodnar R.J., Kelly D.D., Spiaggia A., Ehrenberg C., Glussman M. Dose-dependent reductions by naloxone of analgesia induced by cold-water stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 8(6): 661–672.

11. Teschemacher H., Breidenbach T., König A., Luckhardt M., Davies-Osterkamp S. Plasma levels of beta-endorphin/beta-lipotropin in humans under stress. Endogen. And Exogen. In: *Opiate agonists and antagonists*. Proc. Int. Narcotic Res. New York; 1980; p. 307–308.

12. Bodnar R.J., Klein G.E. Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides* 2006; 27(12): 3391–3478, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2006.07.011>.

13. Lee J.S., Stiell I.G., Wells G.A., Elder B.R., Vandemheen K., Shapiro S. Adverse outcomes and opioid analgesic administration in acute abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2000; 7(9): 980–987, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2000.tb02087.x>.

14. Florez J., Mediavilla A., Pazos A. Respiratory effects of beta-endorphin, D-Ala2-met-enkephalinamide, and Met-

enkephalin injected into the lateral ventricle and the pontomedullary subarachnoid space. *Brain Res* 1980; 199(1): 197–206.

15. Faden A.I., Holaday J.W. Opiate antagonists: a role in the treatment of hypovolemic shock. *Science* 1979; 205(4403): 317–318, <http://dx.doi.org/10.1126/science.451606>.

16. Faden A.J., Holaday J.W. Naloxone treatment of endotoxin shock: stereospecificity of physiologic and pharmacologic effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 212(3): 441–447.

17. Holaday J.W., Faden A.J. Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res* 1980; 189(1): 295–299.

18. Golanov E.V., Parin S.B., Suchkov V.V. Effect of naloxone in different doses on the course of hemorrhagic shock in rats. *Bull Exp Biol Med* 1983; 96(4): 1425–1428, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00837932>.

19. Golanov E.V., Parin S.B., Yasnetsov V.V. Effect of nalorphine and naloxone on the course of electrocardiographic shock in rabbits. *Bull Exp Biol Med* 1982; 93(6): 765–767, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00830666>.

20. Golanov E.V., Fufacheva A.A., Parin S.B. Plasma  $\beta$ -endorphin-like immunoreactivity and its variations in baboons. *Bull Exp Biol Med* 1985; 100(6): 1653–1655, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00836297>.

21. Golanov E.V., Fufacheva A.A., Cherkovich G.M., Parin S.B. Effect of ligands of opiate receptors on emotogenic cardiovascular responses in lower primates. *Bull Exp Biol Med* 1987; 103(4): 478–481, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00842473>.

22. Golanov E.V., Yasnetsov V.V., Parin S.B., Kalyuzhnyi L.V. Effect of destruction of the paraventricular and mediobasal hypothalamus on pain shock in rabbits. *Bull Exp Biol Med* 1982; 94(2): 1024–1028, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00830699>.

23. Parin S.B. Izmeneniya sostoyaniya endogennoy opioidnoy sistemy v usloviyakh vozdeystviya na organizm zhivotnykh yadov. V kn.: *Mekhanizmy deystviya zootoksinov* [The changes of endogenous opioid system condition when the body is exposed to zootoxins. In: Zootoxin mechanisms of action]. Gorkiy; 1986; p. 82–87.

24. Parin S.B. Neyroendokrinnyye mekhanizmy ustoychivosti organizma k vozdeystviyu zootoksinov. V kn.: *Zootoksiny v eksperimental'noy biologii i meditsine* [Neuroendocrine mechanisms of body resistance to zootoxin effect. In: Zootoxins in experimental biology and medicine]. Gorkiy; 1990; p. 73–83.

25. Parin S.B., Golanov E.V., Epifanov Yu.B., Yasnetsov V.V. Vozmozhnaya rol' opiatnoy sistemy v intoksikatsii zhivotnymi yadami. V kn.: *Mekhanizmy deystviya zootoksinov* [Possible role of opiate system in zootoxin intoxication. In: Zootoxin mechanisms of action]. Gorkiy; 1981; p. 101–116.

26. Feuerstein G., Ailam R., Bergman F. Reversal by naloxone of hemorrhagic shock in anephric cats. *Eur J Pharmacol* 1980; 65(1): 93–96.

27. Golanov E.V., Kalyuzhny L.V., Parin S.B., Sudakov K.V. *Sposob lecheniya shokovogo sostoyaniya* [Treatment modality of state of shock]. Author's Certificate 1138165. SSSR; 1984.

28. Holaday J.W., Faden A.I. *Narcotic antagonists in the therapy of shock*. US patent 4,434,168. 1984.

29. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* 1946; 6: 117–230.

30. Kulagin V.K. *Patologicheskaya fiziologiya travmy i shoka* [Pathological physiology of trauma and shock]. Leningrad; 1978; 247 p.

31. Kulagin V.K., Kovalev O.A., Krivoruchko B.I., Sheremetevskaya S.K. Stress i emkostnaya funktsiya sistemy krovoobrashcheniya. V kn.: *Nervnyye i endokrinnyye mekhanizmy stressa* [Stress and capacitive function of circulatory system. In: Neuromechanisms and endocrine mechanisms of stress]. Kishinev: Izd-vo "Shtiintsa"; 1980; p. 143–156.

32. Monov A. *Shokovyye sostoyaniya pri ostryykh toksicheskikh i*

*allergicheskikh zabolovaniyakh* [States of shock in acute toxic and allergic diseases]. Sofia: Meditsina i fizkul'tura; 1982; 238 p.

33. Mazurkevich G.S., Bagnenko S.F. *Shok: teoriya, klinika, organizatsiya protivoshokovoy pomoshchi* [Shock: theory, clinical picture, anti-shock aid service]. Nauch. red. G.S. Mazurkevich, S.F. Bagnenko [Mazurkevich G.S., Bagnenko S.F. (editors)]. Saint Petersburg: Politehnika; 2004; 539 p.

34. Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress*. Montreal: Acta Inc. Medical Publishing; 1950; 822 p.

35. Sherman D.M., Brodz V.A., Lafarenko V.A., Mikulyak I.V., Trach V.M., Formanchuk O.K., Shapiro I.Y. Role of endogenous opioid system in the mechanisms of shock. *Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny* 2003; 12(2): 153–157.

36. Shuteu Yu., Bendile T., Kafritse A., Bukur A.I., Kyndya V. *Shok: terminologiya i klassifikatsii. Shokovaya kletka. Patofiziologiya i lechenie* [Shock: terminology and classification. Shock cell. Pathophysiology and treatment]. Bucharest: Voenizdat; 1981; 515 p.

37. Parin S.B. Humans and animals in emergency situations: neurochemical mechanisms, evolutionary aspect. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta* 2008; 2(2): 118–135.

38. Parin S.B. Neurochemical and psychophysiological mechanisms of stress and shock. *Vestnik Nizhegorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo* 2001; 20–28.

39. Parin S.B., Tsverov A.V., Yakhno V.G. Model of neurochemistry mechanisms of stress and shock based on neuron-like network. In: *Proceedings of International Symposium "Topical problems of biophotonics"*. Moscow: 2007: 245–246.

40. Parin V.V., Meerson F.Z. *Ocherki klinicheskoy fiziologii krovoobrashcheniya* [Feature articles of clinical physiology of blood circulation]. Moscow: Meditsina; 1960; 427 p.

41. Baevskiy R.M., Kirillov O.I., Kletskin S.Z. *Matematicheskii analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical analysis of heart rate changes in stress]. Moscow: Nauka; 1984; 222 p.

42. Johnson A.W., Gallagher M., Holland P.C. The basolateral amygdala is critical to the expression of pavlovian and instrumental outcome-specific reinforcer devaluation effects. *J Neurosci* 2009; 29(3): 696–704, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3758-08.2009>.

43. Ruiz-Padial E., Vila J., Thayer J.F. The effect of conscious and non-conscious presentation of biologically relevant emotion pictures on emotion modulated startle and phasic heart rate. *Int J Psychophysiol* 2011; 79: 341–346, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.12.001>.

44. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003; 126(10): 2139–2152, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg216>.

45. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion. *Neuroimage* 2009; 44(1): 213–222, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>.

46. Ahs F., Sollers J.J. 3rd, Furmark T., Fredrikson M., Thayer J.F. High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia. *Neuroimage* 2009; 47(3): 815–820, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.091>.

47. Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M., Sollers M.J.J., Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(2): 747–756, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.

48. Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R., Seidel H., Eckberg D.L. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia:

implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(6): H2804–H2814.

49. Tzaneva L., Danev S., Nikolova R. Investigation of noise exposure effect on heart rate variability parameters. *Cent Eur J Public Health* 2001; 9(3): 130–132.

50. Taelman J., Vandepuut S., Vlemincx E., Spaepen A., Van Huffel S. Instantaneous changes in heart rate regulation due to mental load in simulated office work. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111(7): 1497–1505, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-010-1776-0>.

51. Ban' A.S., Paramonova N.A., Zagorodnyy G.M., Ban' D.S. The analysis of the relationship of heart rate variability indices. *Voennaya meditsina* 2010; 4: 21–24.

52. Lishmanov Yu.B., Amosova E.N., Slepshkin V.D., Yaremenko K.V. The antistressor effect of D-Ala2-Leu5-Arg6-norepinephalin. *Bull Exp Biol Med* 1984; 98(2): 199–200, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01262472>.

53. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Lasukova T.V. The role of opioid system in the organism adaptation and heart protection in stress. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 1997; 28(1): 75–97.

54. Lishmanov Yu.B., Naryzhnaia N.V., Maslov L.N., Revinskaia I.G. Interrelations between sympathetic adrenal and opioid systems — regulatory mechanism determining cardiac resistance to stress damage. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2001; 32(4): 73–80.

55. Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Tam S.V., Rebrova T.Yu. The role of  $\mu$ - and  $\delta$ -opiate receptors in the formation of resistance to free radical damage. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova* 2001; 87(5): 628–641.

56. Chao C.C., Hu S., Shark K.B., Sheng W.S., Gekker G., Peterson P.K. Activation of mu opioid receptors inhibits microglial cell chemotaxis. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281(2): 998–1004.

57. Kuusela T.A., Kaila T.J., Kähönen M. Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure. *BMC Physiol* 2003; 3(1): 11, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6793-3-11>.

58. Hsieh C.W., Mao C.W., Young M.S., Yeh T.L., Yeh S.J. Assessment of parasympathetic control of blood vessel by pulsation spectrum and comparison with spectral method of RR intervals. *Biomed Eng Appl Basis Comm* 2003; 15(1): 8–16.

59. Yildiz M., Ider Y.Z. Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum. *Physiol Meas* 2006; 27(10): 973–988, <http://dx.doi.org/10.1088/0967-3334/27/10/004>.

60. Poleyeva S.A., Parin S.B., Bakhchina A.V., Nekrasova M.M., Shishalov I.S., Runova E.V., Kozhevnikov V.V. *Sistema opredeleniya funktsional'nogo sostoyaniya gruppy lyudey* [Determination system of functional state of a group of people]. Patent RF №129680. 2013.

61. Poleyeva S.A., Parin S.B., Bakhchina A.V., Nekrasova M.M., Shishalov I.S., Runova E.V., Kozhevnikov V.V. *Sistema opredeleniya funktsional'nogo sostoyaniya gruppy lyudey s obratnoy svyaz'yu* [Determination system of functional state of a group of people with feedback]. Patent RF №129681. 2013.

62. Runova E.V., Parin S.B., Nekrasova M.M., Bakhchina A.V., Kovalchuk A.V., Shyshalov I.S., Poleyeva S.A. Monitoring and distant diagnostics of sportsmen's functional state based on information technologies and telemetry in the conditions of natural activity. *Int J Psychophysiology* 2012; 85(3): 420–421.

63. Antonets V.A., Kazakov V.V., Poleyeva S.A. Hand-tracking: issledovanie pervichnykh kognitivnykh funktsiy cheloveka po ikh motornym proyavleniyam. V kn.: *Sovremennaya eksperimental'naya psikhologiya* [Handtracking: the study of primary cognitive human functions by their motor manifestations. In: Modern experimental psychology]. Nauch. red. Barabanshchikov V.A. [Barabanshchikov V.A. (editor)]. Moscow: Izd-vo "Institut psikhologii RAN"; 2011; p. 39–53.

64. Onorati F., Barbieri R., Mauri M., Russo V., Mainardi L. Reconstruction and analysis of the pupil dilation signal: application

to a psychophysiological affective protocol. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 5–8, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609423>.

**65.** Chao D.M., Shen L.L., Tjen-A-Looi S., Pittsilides K.F., Longhurst J.C. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. *Am J Physiol* 1999; 276 (6 Pt2): H2127–H2134.

**66.** Tjen-A-Looi S.C., Li P., Li M., Longhurst J.C. Modulation of cardiopulmonary depressor reflex in nucleus ambiguus by electroacupuncture: roles of opioids and  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Am*

*J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299(5): 1369–1376, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00440.2011>.

**67.** Headrick J.P., Pepe S., Peart J.N. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Curr Pharm Dec* 2012; 18(37): 6090–6100, <http://dx.doi.org/10.2174/138161212803582360>.

**68.** Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Krylov A.V., Uskina E.V. On the participation of endogenous agonists of  $\mu$ - and  $\delta$ -opiate receptors in mechanisms of anti-arrhythmic adaptation effect. *Vestnik aritmologii* 1995; 5: 35–38.