



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАБОТЕ С ИНТЕРФЕЙСАМИ «ЧЕЛОВЕК—КОМПЬЮТЕР»

ТУРОВСКИЙ Я.А.

*Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ),
г. Воронеж, Российская Федерация; НИИ Проблем управления
имени В.А.Трапезникова РАН (ФГУН ИПУ РАН),
г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>, e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru*

ГУРЕЕВ А.П.

*Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ),
г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-5329>, e-mail: gureev@bio.vsu.ru*

ВИТКАЛОВА И.Ю.

*Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ);
Воронежский государственный университет инженерных технологий (ФГБОУ ВО ВГУИТ),
г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845> e-mail: vitkalovai@inbox.ru*

ПОПОВ В.Н.

*Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ);
Воронежский государственный университет инженерных технологий (ФГБОУ ВО ВГУИТ),
г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686> e-mail: pvn@bio.vsu.ru*

ВАХТИН А.А.

*Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ),
г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6319-8785> e-mail: alvahtin@gmail.com*

Цель исследования состояла в оценке параметров variability сердечного ритма пользователя интерфейсами мозг-компьютер, окулографическими, дыхательными, миографическими в зависимости от SNV (single nucleotide variation, однонуклеотидный полиморфизм) в генах, которые связаны с функционированием вегетативной нервной системы. Variability сердечного ритма (BCR) является индикатором работы сердечно-сосудистой системы и ряда механизмов регуляции жизнедеятельности организма и поэтому может быть использована для оценки невро-психического состояния человека-оператора. В работе проведен анализ связи точечных мутаций генов HTR2A, APOE и TRH2 с показателями BCR при освоении пользователями ряда интерфейсов «человек—компьютер»: «мозг—компьютер», окулографических, миографических и дыхательных. Работа интерфейса «мозг—компьютер» основывалась на регистрации стабильных (устоявшихся) зрительных вызванных потенциалов; окулографический интерфейс обеспечивал набор текста движением глаз; миографический интерфейс обеспечивал выполнение того же задания, что и два указанных выше интерфейса, за счет изменения мышечной активности пользователя; дыхательный интерфейс — за счет изменения режима дыхания. Показано, что SNV генов HTR2A и TRH2, участвующих в метаболизме серотонина, связаны с показателями BCR при освоении нейрокомпьютерных интерфейсов. Носители С-аллели SNV



rs6313 гена HTR2A характеризуются более высокими показателями тонических влияний на ВСР при работе с окулографическим интерфейсом, что, вероятно, связано с увеличением экспрессии серотонинового рецептора, который участвует в вегетативной регуляции сердечного ритма. Генотип T/T SNV rs4290270 гена TPH2 связан с большим разбросом кардиоинтервалов в случае работы оператора с окулографическим и дыхательным интерфейсами. Вероятно, такого рода взаимосвязь формируется по мере увеличения экспрессии гена TPH2, катализирующего процессы, которые протекают на стадии синтеза серотонина.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, полиморфизм, HTR2A, TPH2, серотонин, вегетативная нервная система, интерфейс «человек—компьютер».

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках научного проекта № 17-29-02505 офи_м.

Для цитаты: Туровский Я.А., Гуреев А.П., Виткалова И.Ю., Попов В.Н., Вахтин А.А. Генетические особенности вариабельности сердечного ритма при работе с интерфейсами «человек—компьютер» // Экспериментальная психология. 2021. Том 14. № 1. С. 172—186. DOI: <https://doi.org/10.17759/exppsy.2021140108>

GENETIC FEATURES OF DYNAMICS OF HEART RATE VARIABILITY AT WORK WITH PERSPECTIVE HUMAN-COMPUTERS INTERFACES

YAROSLAV A. TUROVSKIY

Voronezh State University, Voronezh, Russia; V. A. Trapeznikov Institute of Control Sciences of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>, e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru

ARTEM P. GUREEV

Voronezh State University, Voronezh, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-5329>, e-mail: gureev@bio.vsu.ru

INNA YU. VITKALOVA

Voronezh State University; Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845> e-mail: vitkalovai@inbox.ru

VASILIIY N. POPOV

Voronezh State University; Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686> e-mail: pvn@bio.vsu.ru

ALEKSEY A. VAKHTIN

Voronezh State University, Voronezh, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6319-8785> e-mail: alvahtin@gmail.com

The aim of the work was to assess the parameters of the heart rate variability of the user by the interfaces of the brain-computer, oculographic, respiratory, myographic, depending on the SNV in the genes that are somehow related to the functioning of the autonomic nervous system. Heart rate variability is an indicator of the cardiovascular system and a number of mechanisms regulating the whole organism, which can be used as one of the markers of the state of a human operator. The paper analyzes the association of point mutations of the HTR2A, APOE and TPH2 genes with HRV indices when users master a number of human-comput-



er interfaces: brain-computer, oculographic, myographic and respiratory. The brain-computer interface is implemented on stable (well-established) visual evoked potentials; oculographic interface provided a set of text by eye movement, myographic provided the same task as the two above interfaces, due to changes in the user's muscular activity; respiratory interface — due to changes in breathing. It has been shown that the SNV of the HTR2A and TPH2 genes involved in serotonin metabolism are associated with HRV indices in the development of neurocomputer interfaces. The SNV rs6313 HTR2A C allele carriers are characterized by higher rates of tonic effects on HRV when working with the oculographic interface, which is probably associated with an increase in serotonin receptor expression, which is involved in the vegetative regulation of heart rhythm. The genotype T / T SNV rs4290270 of the TPH2 gene is associated with a large spread of cardiointervals. This is probably due to an increase in the expression of the TPH2 gene, which catalyzes the limiting step of serotonin synthesis.

Keywords: heart rate variability, polymorphism, HTR2A, TPH2, serotonin, autonomic nervous system, human-computer interface.

Funding. The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR), project number 17-29-02505 ofi_m.

For citation: Turovskiy Ya.A., Gureev A.P., Vitkalova I.Yu., Popov V.N., Vakhtin A.A. Genetic Features of Dynamics of Heart Rate Variability at Work with Perspective Human-Computers Interfaces. *Экспериментальная психология = Experimental Psychology (Russia)*, 2021. Vol. 14, no. 1, pp. 172–186. DOI: <https://doi.org/10.17759/expsy.2021140108> (In Russ.).

Введение

Широкое развитие программно-аппаратных решений, связанных с регистрацией тех или иных сигналов, генерируемых человеческим организмом, стало толчком к появлению большого класса приборов, обеспечивающих ввод команд пользователя в устройства, функционирующие на основе компьютеров, в самых различных вариантах: от классических настольных до интегрированных, например, в транспортные системы. Осуществляется конструирование новых эргатических (человеко-машинных) систем, и актуальной задачей в области создания аппаратно-программных средств является оценка эффективности их работы. Под эффективностью следует подразумевать точность и скорость выполнения команд, простоту освоения человеком системы, функциональное напряжение, возникающее как при обучении, так и при работе с эргатической системой. Одними из перспективных интерфейсов «человек—компьютер» с точки зрения увеличения пропускной способности как для обычного пользователя, так и для пользователя с ограниченными возможностями являются интерфейсы «мозг—компьютер», окулографические, дыхательные, миографические [7; 13; 15; 16; 22]. Очевидно, что оценку функционального напряжения пользователя необходимо осуществлять непосредственно в ходе работы с указанными интерфейсами; и наиболее оптимальным вариантом оценки состояния нервно-психического напряжения является вариабельность сердечного ритма (ВСР) [1; 2; 4] оценка которой должна проводиться с учетом индивидуальных психофизиологических особенностей человека, имеющих часто генетический характер.

Ранее нами было показано, что успешность освоения интерфейсов находится в тесной взаимосвязи с особенностями генотипа оператора, в частности, с полиморфизмами генов, которые участвуют в метаболизме серотонина [21]. Мы предполагаем, что параметры ВСР пользователей интерфейсов «мозг—компьютер», окулографических, дыхательных и мио-



графических интерфейсов также могут зависеть от SNV (single nucleotide variation) в генах, которые так или иначе связаны с функционированием вегетативной нервной системы.

Целью данной работы являлось определение взаимосвязи между ВСР при работе с нейрокомпьютерными интерфейсами и SNV в генах, связанных с функционированием серотонинергической системы мозга, поскольку данная система наиболее обширно охватывает все отделы мозга, в том числе и гипоталамо-гипофизарную систему, которая во многом опосредует реакцию организма на стресс.

Интерес представляет ген TPH2 (tryptophan hydroxylase 2), который катализирует ключевую реакцию синтеза серотонина, и ген HTR2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A), кодирующий 5-HT_{2A}-рецептор, способный одновременно оказывать возбуждающее и тормозящее действие в различных отделах головного мозга [14]. Дополнительно мы проанализировали мутации в генах АРОЕ (apolipoprotein E), участвующих в метаболизме липидов и холестерина в крови и мозге, оказывающих значительное влияние на ВСР и связанных с возможным развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [17; 18].

Материалы и методы

Регистрация ВСР. В исследовании приняли участие 23 добровольца мужского пола в возрасте от 18 до 21 года. Работа осуществлялась в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Испытуемые проходили предварительный инструктаж и подписывали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом Воронежского государственного университета: протокол заседания № 42-03 от 13.02.2017. Все испытуемые ранее не имели опыта управления ни одним из интерфейсов, которые использовались в эксперименте. Регистрация ВСР осуществлялась прибором Поли-Спектр-12 (производство ООО «Нейрософт») при частоте дискретизации 1 кГц и включенном режекторном фильтре и фильтре дрейфа изолинии. Электроды фиксировались на конечностях испытуемого согласно стандартной схеме регистрации ЭКГ. В ходе эксперимента испытуемый располагался в кресле, заняв удобную для себя позу перед 21 LCD монитором, на котором демонстрировалась либо активная графическая форма соответствующего интерфейса (эксперимент, «работа») либо неактивная графическая форма соответствующего интерфейса (фоновая запись, «фон»). Последняя представляла собой пятиминутную регистрацию исходных значений ВСР, когда процедура управления и использование того или иного интерфейса не осуществлялись. Во всех экспериментах регистрация проводилась во второй половине дня, начиная с 14.00 часов, при этом после регистрации «фона» испытуемый переходил к работе с интерфейсом. Фоновая регистрация данных осуществлялась до эксперимента, во избежание остаточных эффектов, связанных как с необходимостью возврата вегетативной регуляции в исходное состояние, так и возможными модуляциями эмоционального фона, возникающими в ответ на выполнение или невыполнение задания. Несмотря на отсутствие возможности управления интерфейсом у испытуемых, все необходимые для управления датчики к пользователям были подключены, что обеспечило исключение возможности влияния их низкой эргономики на функциональное напряжение пользователя. При обработке результатов ВСР, после удаления артефактов, анализировались параметры среднего значения RR-интервала (M); среднеквадратического отклонения (σ); индекса вегетативного равновесия (ИВР) [11]; значения спектральной плотности мощности (СПМ), полученные на основе преобразования Фурье



в стандартных частотных диапазонах [4]; результаты вейвлет-преобразования исходного сигнала в стандартных диапазонах, позволяющих выделить тонические и нестационарные элементы («выбросы», отражающие активные регуляторные влияния) на кривой ВСР.

Задача испытуемых состояла в наборе десяти букв для каждого из интерфейсов, выбранных случайным образом. Перед началом эксперимента испытуемый не знал последовательность букв, которые ему надо будет набрать с использованием интерфейсов. Сразу после набора одной буквы испытуемому предъявлялась следующая.

Дыхательный интерфейс. В ходе работы с дыхательным интерфейсом (ДИ) испытуемый должен был в эксперименте А, изменяя скорость и объем выдоха, добиваться изменения положения по оси Y курсора, перемещающегося в течение 8 секунд от левого края экрана к правому. В правой области экрана располагалось 6 блоков букв. При совмещении курсора с соответствующим блоком осуществлялся первый уровень выбора требуемого символа. Буквы выбранного блока после этого выбора формировали новый ряд из 6 блоков, каждый из которых содержал теперь только одну букву. Перемещение курсора начиналось заново, что в итоге обеспечивало выбор конкретного символа из представленных (рис. 1а).

В эксперименте Б круговое поле графического интерфейса было разбито на 6 секторов, каждый из которых был активен в течение 2 секунд, о чем пользователь информировался изменением цвета соответствующего сектора (рис. 1б). Для выбора необходимого сектора пользователю требовалось совершить интенсивный выдох. Превышение порога звукового давления на мембрану микрофона фиксировалось как выбор сектора испытуемым. Символы, находившиеся в нем, автоматически перемещались на другие, предварительно очищенные сектора. Таким образом, для выбора символа, как и в предыдущем случае, необходимо было два раза подряд правильно выбрать тот или иной блок.

Аппаратной частью электромиографического интерфейса (ЭИ) служил электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-4 ВП» производства ООО «Нейрософт». Электроды располагались в проекции плечелучевой мышцы на 7–10 см дистальнее латерального мыщелка плечевой кости. Межэлектродное расстояние составляло 4–5 см. Полиграфические каналы прибора обеспечивали регистрацию ЭМГ с частотой до 40кГц, которая затем потом программно снижалась до 500 Гц. Дизайн графического интерфейса полностью соответствовал дизайну графического интерфейса, используемого в эксперименте ДИ серии Б. Испытуемый должен был напрягать мышцы предплечья в случае, если подсвеченный сек-

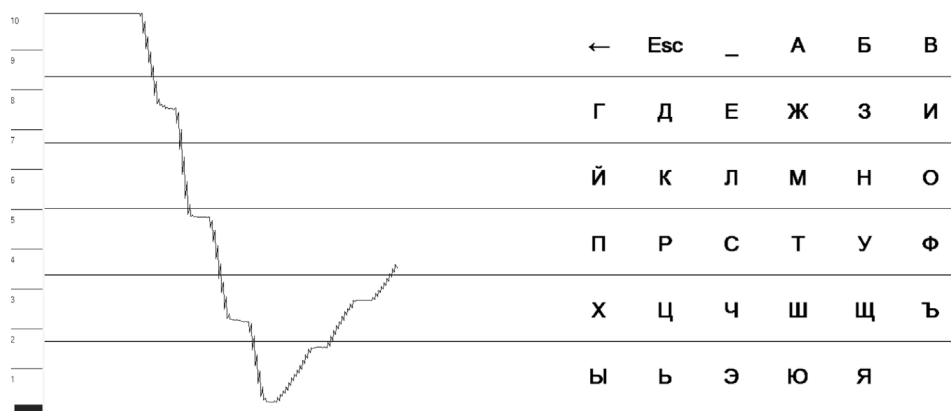


Рис. 1 а. Графический интерфейс в эксперименте А

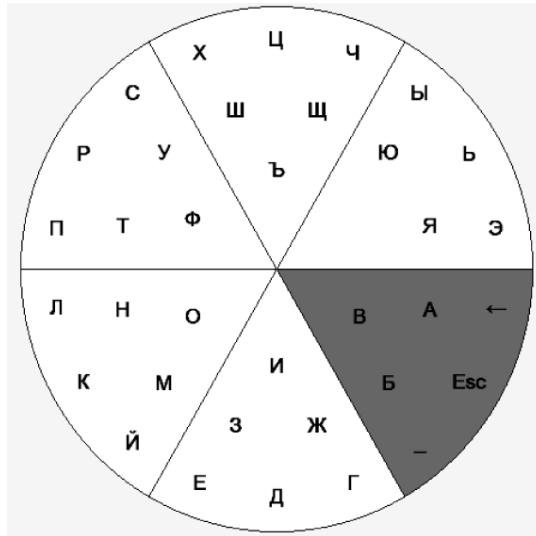


Рис. 1 б. Графический интерфейс в эксперименте Б

тор на графическом интерфейсе соответствовал блоку букв или букве, которую необходимо было выбрать.

Работа окулографического интерфейса (ОИ) основывалась на анализе видеоизображения зрачка, положение которого преобразовывалось в положение курсора на форме программы (таким образом осуществлялась обратная связь «компьютер—человек»). Задача испытуемого состояла в помещении курсора под контролем зрения на один из блоков, содержащий требуемую для выбора букву (рис. 2). После этого остальные пять блоков очищались от букв, а шесть букв выбранного блока разделялись между шестью имеющимися блоками так, что в каждом осталось по одной букве. Дальнейший выбор осуществлялся аналогично.



Рис. 2. Графическая форма видеоокулографического интерфейса.
В верхнем левом углу выделен предварительно выбранный пользователем блок

Работа нейрокомпьютерного («мозг—компьютер») интерфейса (НКИ) основывалась на детекции устойчивых зрительных вызванных потенциалов (SSVEP). Регистрация ЭЭГ осуществлялась при помощи комплекса «Нейрон-Спектр-4 ВП» производства ООО «Нейрософт» с включенным режекторным фильтром и выключенными фильтрами вы-



соких и низких частот. Фотостимуляция осуществлялась шестью диодами белого цвета (0,5 Вт), расположенными на специальной рамке по краям монитора. Частота стимуляции составляла 9.009, 10.10, 11.11, 12.19, 13.33, 14.49 Гц. Регистрация ЭЭГ активности осуществлялась электродами в позициях О1, О2, Оз, Р3, Р4, Рз; референтным электродом служил объединенный ушной электрод. Логика изменения графического интерфейса соответствовала таковой для окулографических исследований.

Точность работы всех интерфейсов определялась по числу правильно выбранных блоков, содержащих необходимый символ, заданный испытуемому.

Генотипирование. Выделение ДНК из буккального эпителия проводилось с использованием набора «Проба-ГС» (ДНК-Технология, Россия). Генотипирование проводилось методом ПДРФ-анализа. ПЦР проводили на приборе Bio-Rad CFX96TM (Bio-Rad, USA) с использованием набора qPCRMix-HS (Evrogen, Russia). Общую денатурацию проводили при температуре 95°C в течение 3 мин; денатурация в начале цикла — 95°C, — 30 с; отжиг праймеров — 59–71°C, 30 с, элонгация — 72°C, 30 с; количество циклов — 35. Информация об используемых праймерах и эндонуклеаз рестрикции представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики используемых праймеров и эндонуклеаз

№	SNV	Праймеры	Эндонуклеаза рестрикции	Размер продукта
1	rs6313	F: TGAGCTCAACTACGAACCTCCCTA R: AGAGACACGACGGTGAGAGG	Msp I	T/T — 172 C/C — 99; 72 C/T — 172; 99; 72
2	rs429358	F: CGCCTCGCCTCCCACCTGAGCAAG R: CGCTCGTCGCCCTCGCGGG	HspA I	T/T — 72 C/C — 45; 27 T/C — 72; 45; 27
3	rs4570625	F: GGCTAAATTGAACCCTTACCTTT R: GGTAATCAAGATATCCATTGCC	Psi I	G/G — 301 T/T — 89; 212 G/T — 89; 212; 301
4	rs4290270	F: TTTTGTTTTGGGTGCCATTT; R: TGCATGGGAAGGGTATTTTC	FauND I	T/T — 209 A/A — 134; 76 T/A — 209; 134; 76

В статистическом анализе полученных результатов использовались методы дескриптивной статистики. Учитывая, что распределения большинства показателей не являются нормальными, применялись критерии непараметрической статистики: критерии Краскела—Уоллиса, Манна—Уитни, Фридмана и Вилкоксона для парных случаев [3; 5], при этом параметр α принимался равным 5%. Учитывался эффект множественных сравнений. Обработка осуществлялась как в программном пакете Statistica 8.0 так и в оригинальном ПО. Конкретная версия пакета Statistica 8.0 верифицировалась тестовыми выборками с известными результатами обработки.

Результаты и обсуждение

Показатели ВСП при работе с интерфейсами «человек—компьютер».

Результаты проведенного анализа SNV rs4570625 гена TPH2, который катализирует лимитирующую реакцию синтеза серотонина, указывают на единственное различие: при



работе с миографическим интерфейсом показатели вегетативного равновесия (индекс, рассчитанный по Р.М. Баевскому) для генотипа G/G были значимо ($p < 0,033$, критерий Манна—Уитни) ниже, чем для генотипа G/T. Однако это наблюдение является единичным, как для исследуемой мутации, так и для исследуемого интерфейса, что не позволяет сделать выводы о её возможном влиянии на исследуемый процесс.

Взаимосвязь между показателями ВСП и SNV rs6313.

Взаимосвязи между SNV rs6313 и показателями ВСП при работе с различными интерфейсами выявили широкий спектр различий. Как известно, показатель SD отражает суммарную активность управляющих влияний на вариабельность сердечного ритма. Таким образом, гомозиготы C/C имели больший размах регуляторных воздействий (рис. 3) для окулографического интерфейса. При этом был выявлен более высокий уровень моды квадратов коэффициентов вейвлет-преобразования значений этого же генотипа в LF-частотном диапазоне (рис. 4), связываемого либо с симпатическими влияниями, либо с активностью сосудодвигательного центра [6; 19]. Модальные значения в аспекте анализа ВСП можно интерпретировать как тоническую активность управляющих центров (симпатических или сосудодвигательных). Генотип C/C в SNV rs6313 ассоциирован с увеличением экспрессии 5'-нетранслируемой области гена HTR2A, что приводит к увеличению эффективности трансляции этого гена и увеличению концентрации белка 5-HT_{2A}-рецептора [20]. Изменение экспрессии HTR2A в ядрах одиночного пути (лат. nucleus tractus solitarii) участвует в вегетативной регуляции сердечного ритма и кровяного давления [10]. Также значимые различия были выявлены при работе с НКИ: значения SD у лиц с генотипом C/T значимо уступали пользователям, у которых был выявлен генотип C/C (50 ± 5 мс; 84 ± 16 мс; $p = 0,035$, критерий Краскела—Уоллиса). Таким образом, как и в случае с окулографическим интерфейсом, выявлена связь СС-гомозиготы с более выраженными влияниями на вегетативное управление ВСП в результате увеличения экспрессии гена HTR2A [20]. Аналогично в несколько раз различались и показатели частотно-временной картины ВСП, полученной на основе вейвлет-преобразования. Для С-аллеля характерны более высокие показатели тонических влияний на ВСП, представленных модальными значениями квадратов коэффициентов вейвлет-преобразования (80223 ± 20798 мс² для Т-аллеля и 250265 ± 83429 мс² для С-аллеля). Суммарная мощность так называемых «выбросов» — областей, где структура ВСП в исследуемом частотном диапазоне резко изменялась, отражая активные регуляторные воздействия, — также отличалась более высокими значениями в случае С-аллеля, чем в случае Т-аллеля: 349669 ± 152920 (нижний квантиль 98042, мода 243551, верхний квантиль 377323) мс² против 175573 ± 75941 (нижний квантиль 53745, мода 87049, верхний квантиль 120335) мс² соответственно ($p = 0,033$, критерий Краскела—Уоллиса).

Взаимосвязь между показателями ВСП и SNV rs4290270.

Наибольшее количество различий в показателях вегетативного равновесия было обнаружено при анализе взаимосвязи между ВСП и SNV rs4290270 гена TRH2 (табл. 2). Выявленные изменения подтверждаются и классическими методами анализа ВСП. Так, индекс вегетативного равновесия для Т/Т-генотипа значимо ($p < 0,05$) ниже, чем для гетерозиготного носителя (рис. 5).

С учетом того, что не было обнаружено различий в «фоновых» значениях в серии экспериментов с окулографическим интерфейсом в зависимости от точечных мутаций, сле-

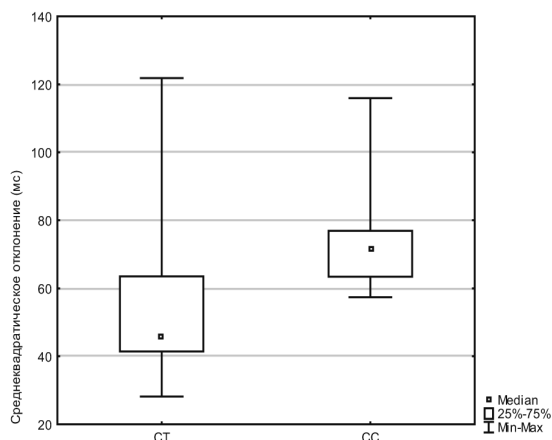


Рис. 3. Показатели среднеквадратического отклонения-RR интервалов при работе с окулографическим интерфейсом ($p=0.033$, критерий Манна—Уитни)

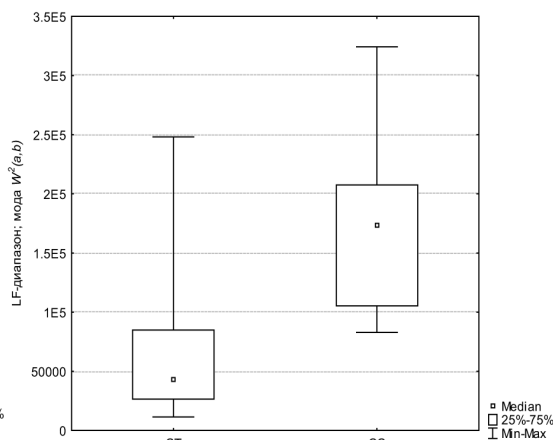


Рис. 4. Выраженность тонических (фоновых) воздействий (мода квадратов коэффициентов вейвлет-преобразования в LF-диапазоне) на ВСР при работе с окулографическим интерфейсом ($p=0.01$, критерий Манна—Уитни)

Таблица 2

Значения результатов вейвлет-преобразования HF ВСР при работе с окулографическим интерфейсом ($M \pm m$; $Q25$, Me , $Q75$, $mc2$)

Генотип	мода ($W^2(a,b)$) ($p=0,026$)	Среднеквадратическое отклонение ($W^2(a,b)$) ($p=0,035$)	«Выбросы» ($W^2(a,b)$) ($p=0,035$)
A/T	1685,99±690,53; 368; 1004; 1575	1218,85±536,14; 352; 686; 1385	2430,66±1275,28; 727; 1138; 1778
T/T	10127,84±6527,050 1101; 3334; 5804	26029,40±22586,53 862; 3000; 4453	63098,64±55741,16; 1790; 4836; 10131

Примечание: сравнение проведено по критерию Манна—Уитни.

дует признать, что работа с окулографическим интерфейсом приводит к существенному усилению регуляторного влияния парасимпатического отдела ВНС для генотипа Т/Т. При этом повышаются как тонические влияния (мода ($W^2(a,b)$)), так и активные регулирующие воздействие («Выбросы» ($W^2(a,b)$)).

Так, результаты анализа свидетельствуют о более низких значениях индекса вегетативного равновесия в случае Т/Т-генотипа и в то же время о более высоких значениях среднеквадратического отклонения RR-интервалов (рис. 5). При анализе результатов работы с ДИ были также выявлены разные паттерны ВСР в зависимости от выявленных точечных мутаций (табл. 3). Как видно из табл. 3, при изменении режима дыхания, необходимого для работы с ДИ, в случае Т/Т определяются существенно более высокие значения активности как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. При этом прослеживается та же динамика вегетативной активности, что и при работе с ОИ: наблюдается рост как тонических влияний, так и активных регуляторных воздействий. Однако в отличие от ОИ изменения затрагивают и симпатический отдел ВНС (или сосудодвигательный центр), что, вероятно, объясняется существенно большим влиянием изменения режима дыхания при работе с ДИ в отличие от вариантов ОИ, НКИ и ЭИ. Такие результаты могут объясняться

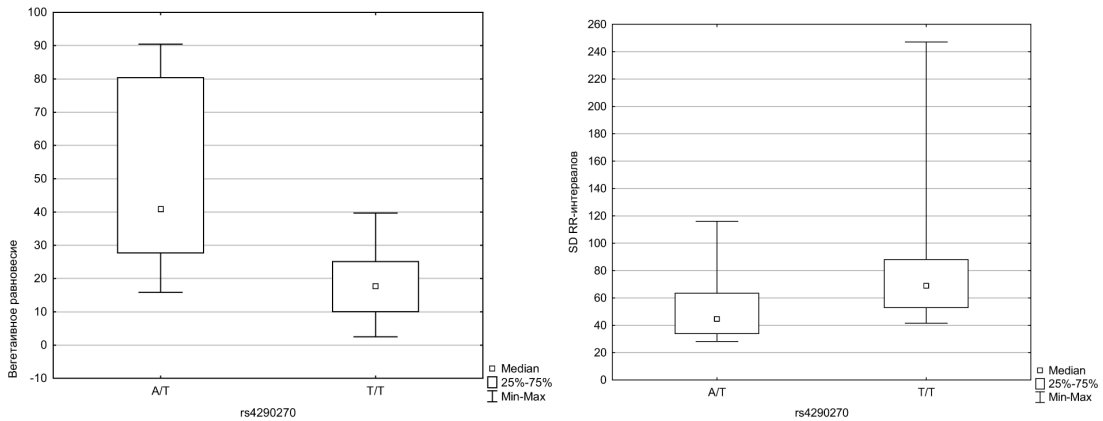


Рис. 5. Значения индекса вегетативного равновесия ($p < 0,002$, критерий Манна–Уитни) и среднеквадратического отклонения RR интервалов ($p = 0,03$, критерий Манна–Уитни) при работе с окулографическим интерфейсом

изменением уровня серотонина, который, как известно, играет ключевую роль в регуляции вегетативной нервной системы [8]. При этом уровень серотонина напрямую зависит от экспрессии гена TRH2, белок которого катализирует лимитирующую реакцию синтеза серотонина [9]. Т-аллель в SNV rs4290270 ассоциирована с более высоким уровнем экспрессии гена TRH2. Это может приводить к увеличению уровню серотонина в головном мозге и активации как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС.

Итак, результаты анализа ВСР указывают на одинаковую динамику показателей среднеквадратического отклонения для различных генотипов, как в эксперименте А, где испытуемым было необходимо поддерживать уровень выдыхаемого воздуха в определенном диапазоне, так и в эксперименте Б. При анализе генотипа Т/Т обнаруживается больший разброс кардиоинтервалов (рис. 6), что можно интерпретировать как большую выраженность регуляторных влияний ВНС, находящейся в тесной взаимосвязи с изменением уровня серотонина [12]. Схожие различия продемонстрированы и в результатах, полученных на основе спектрального анализа. При отсутствии различий в HF-диапазоне при разделении групп по генотипу обнаруживаются значимо большие значения СПМ LF-диапазона в случае Т/Т-генотипа. Таким образом, при работе с дыхательным интерфейсом вне зависимости от характера этой работы (поддержание воздушного потока на нужном уровне или короткие и интенсивные его изменения) в первую очередь изменяются параметры частотного диапазона, связанного с симпатическим отделом ВНС, влияния которого и обеспечивают серотонин-индуцируемые изменения ВНС. При анализе динамики результатов вейвлет-преобразования между фоновым состоянием пользователя и работой с ДИ получены результаты, представленные в табл. 4. Во всех экспериментальных пробах наблюдается увеличение как тонических влияний на ВСР, так и активных регуляторных воздействий. Анализ специфики работы с НКИ (ИМК) позволил выявить изменения, связанные с активностью симпатического отдела ВНС. В случае Т/Т-генотипа показатели активности симпатического отдела ВНС являются более высокими ($p < 0,046$); при этом в ходе работ с интерфейсом носители этого генотипа в значительно меньшей степени ($p < 0,03$) реагировали снижением СПМ в LF диапазоне, чем носители гетерозиготы.



Таблица 3

**Значения результатов вейвлет-преобразования ВСР при работе
 с дыхательным интерфейсом ($M \pm m$; Q25, Me, Q75; ms^2)**

rs 4290270		Эксперимент А		Эксперимент Б	
		А/Т	Т/Т	А/Т	Т/Т
HF-диапазон	мода ($W^2(a,b)$)	2354±652; 950; 1452; 3734 ($p=0,003$)	16168±6830; 2375; 8694; 13421	2574±948; 580; 1051; 4244($p=0,016$)	9576±2565; 3042; 5935; 15234
	σ ($W^2(a,b)$)	2821±919; 687; 1613; 5962($p=0,03$)	28520±19372 2049; 7396; 15841	3301±1559; 550; 871; 4406 ($p=0,016$)	11988±3466; 2639; 5608; 21755
	«Выбросы» ($W^2(a,b)$)	5946±2151; 1226; 3095; 10180 ($p=0,04$)	66639±47761; 3851; 15422; 30833	7157±3807 1165; 1496; 8667 ($p=0,01$)	25550±7924; 5318; 11355; 31530
LF-диапазон	мода ($W^2(a,b)$)	133902±25201; 92481; 106347; 207698 ($p=0,03$)	284038±53946135308; 208708; 358422	84010±16012** 38834; 77606; 135284 ($p=0,0006$)	224072,7± 28722,36; 160350; 198282; 263004
	σ ($W^2(a,b)$)	100088±17082; 60029; 96225; 163338 ($p=0,008$)	320693±97157121506; 168163; 410315	72446± 1647324772; 63143; 125536($p=0,0004$)	225033,7± 35693,52; 157895; 181485; 204559
	«Выбросы» ($W^2(a,b)$)	173234± 35103; 87216; 145774; 264184 ($p=0,005$)	721502± 228108; 244895; 324878; 927691	137834±36412 48731; 109861; 208617 ($p=0,001$)	441853±80579; 279109; 320384; 418179

Примечание: сравнение проведено по критерию Манна—Уитни

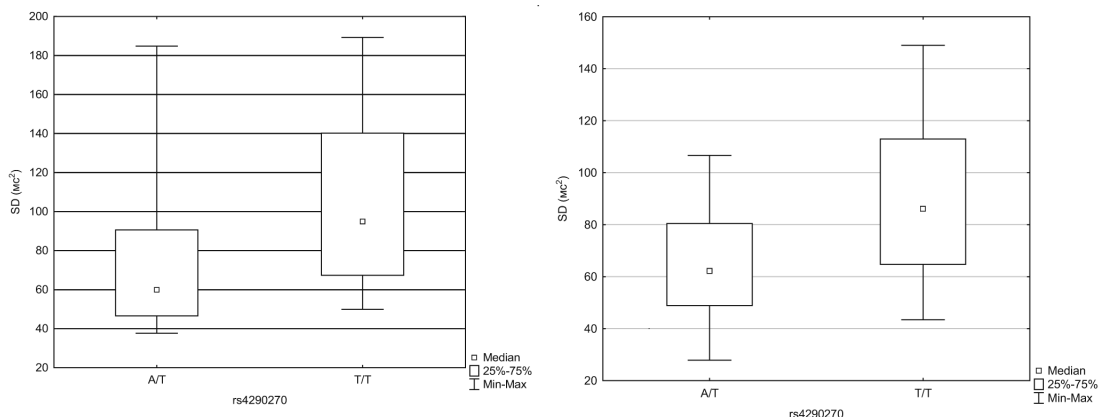


Рис. 6. Среднеквадратическое отклонение последовательности RR-интервалов при работе с ДИ
 (эксперимент А слева, эксперимент Б справа); различия значимы
 ($p=0,0465$, критерий Манна—Уитни)

Взаимосвязь между показателями ВСР и SNV rs429358.

В данном случае различия выявлены для SNV rs429358 (рис. 7). В случае С-мутации работа с ОИ приводит к росту активности регуляторных парасимпатических влияний, при этом тонические парасимпатические влияния сохраняются неизменными. Ранее было



Таблица 4

Разность показателей вейвлет-анализа ВСР в фоновом состоянии пользователя и при его работе с ДИ (эксперимент А) в зависимости от мутации rs 4290270. (M±m; Q25, Me, Q75; mc2)

Генотип	HF диапазон		
	мода (W ² (a,b))	σ (W ² (a,b))	«Выбросы» (W ² (a,b))
A/T	-729±717 -2084; -472; -25	-708±991 -1265; -273; 21	-1219± 2303 -1845; -404; -23
T/T	-12891±6888-10413; -4450; -1990 (p=0,007)	-24281±19549 -9362; -2310; -276 (p=0,03)	-57297± 48223 -18504; -4853; -1028 (p=0,046)

Примечание: сравнение по критерию Манна–Уитни.

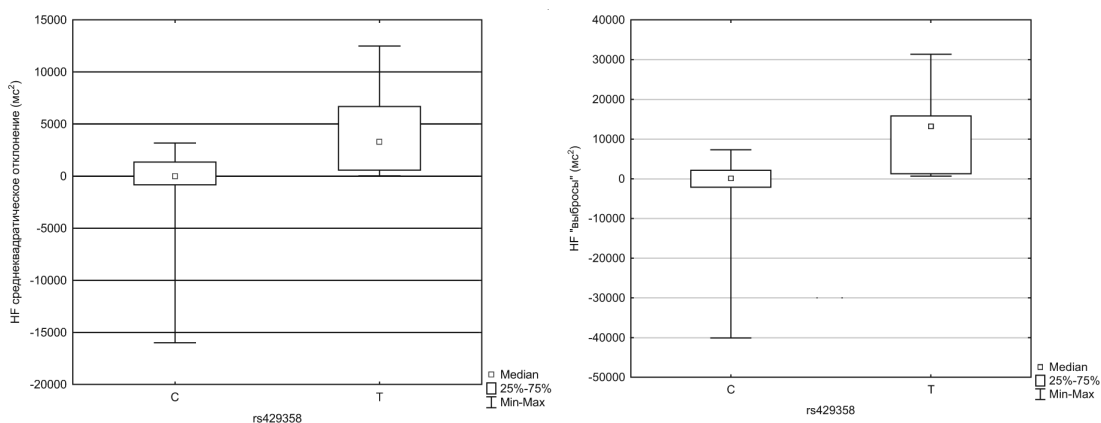


Рис. 7. Значения разности показателей вейвлет-анализа в HF-диапазоне ВСР в фоновом состоянии и при работе пользователя ОИ. Различия статистически значимы (p=0,01; p=0,007 соответственно; критерий Манна–Уитни)

показано, что мутации в генах, участвующих в метаболизме липидов, в частности в гене АРОЕ, могут оказывать влияние на параметры ВСР, однако непосредственной связи с SNV rs429358 выявлено не было [18]. В целом можно отметить, что при работе с ОИ именно парасимпатические влияния претерпевают наиболее значимые изменения, различающиеся в зависимости от генотипа пользователя.

Заключение

В работе проведен анализ взаимосвязи SNV в генах НТR2А, АРОЕ и ТРН2 с показателями ВСР при освоении пользователями ряда интерфейсов «человек–компьютер»: «мозг–компьютер», окулографических, миографических и дыхательных. Результаты анализа свидетельствуют о том, что в ряде случаев определяется взаимосвязь SNV с особенностями вегетативной регуляции variability сердечного ритма, заключающаяся как в изменении тонических воздействий, так и характеристик кратковременных воздействий на ВСР. С-аллели полиморфизма rs6313 гена НТR2А характеризуются более высокими показателями тонических влияний на ВСР, что, вероятно, связано с увеличением уровня белка серотонинового рецептора, который участвует в вегетативной регуляции сердечного ритма. Генотип Т/Т SNV rs4290270 гена ТРН2 связан с большим разбросом кардиоинтервалов.



Такого рода взаимосвязь может объясняться увеличением экспрессии гена TRN2, которое, в свою очередь, приводит к увеличению уровня серотонина в головном мозге вследствие активации как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. Результаты проведенного исследования позволяют расширить представления о генетической детерминированности уровня функционального напряжения при освоении перспективных интерфейсов «человек—компьютер».

Литература

1. *Бабуц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А.* Азбука анализа variability сердечного ритма. Ставрополь. 2002. 109 с.
2. *Баевский Р.М.* Анализ variability сердечного ритма в космической медицине // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 2. С. 70—82.
3. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1998. С. 459.
4. *Кулаичев А.П.* Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика. 4-е изд. перераб. и доп. М.: ИНФРА-М, 2007. С. 640.
5. *Руштон Р.* Справочник по непараметрической статистике. Современный подход / Перевод с англ. Е.З. Демиденко. М.: Финансы и статистика. 1982. 198 с.
6. *Рябькина Г.В., Соболев А.В.* Variability ритма сердца. М.: СТАРКО. 1998: 200 с.
7. *Туровский Я.А., Кургалин С.Д., Алексеев А.В.* Анализ движения глаз человека при управлении самоходным шасси с использованием системы видеоокулографического интерфейса // Сенсорные системы. 2017. № 31 (1). С. 51—58 с.
8. *Alenina N., Kikic D., Todiras M., Mosienko V., Qadri F., Plehm R., Boye P., Vilianovitch L., Sohr R., Tenner K., Hörtnagl H., Bader M.* Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. Proc Natl Acad Sci USA. 2009. 106. № 25. P. 10332-7. doi: 10.1073/pnas.0810793106
9. *Chen G.L., Miller G.M.* Tryptophan hydroxylase-2: an emerging therapeutic target for stress disorders // Biochem Pharmacol. 2013. № 85. № 9. P. 227-33. doi: 10.1016/j.bcp.2013.02.018.
10. *omet M.A., Bernard J.F., Hamon M., Laguzzi R., Sévoz-Couche C.* Activation of nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} but not other 5-HT₂ recep-tor subtypes inhibits the sympathetic activity in rats // Eur J Neurosci. 2007. Vol. 26 (2). P. 345—354.
11. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // European Heart Journal. 1996. Vol. 17 (3). P. 354—381.
12. *Jordan D.* Vagal control of the heart: central serotonergic (5-HT) mechanisms // Exp Physiol. 2005. Vol. 90 (1). P. 175—181.
13. *Lotte F., Congedo M., Lécuyer A., Lamarche F., Arnaldi B.* A review of classification algorithms for EEG-based brain—computer interfaces // Journ. Neural Eng. 2007. Vol. 4 (2). doi: 10.1088/1741-2560/4/2/R01
14. *Martin P., Waters N., Schmidt C.J., Carlsson A., Carlsson M.L.* Rodent data and general hypothesis: antipsychotic action exerted through 5-Ht_{2A} receptor antagonism is dependent on increased serotonergic tone // J Neural Transm (Vienna). 1998. Vol. 105 (4—5). P. 365—396.
15. *Martin W.C.* Upper Limb Prosthesis: A Review of the Literature With a Focus on Myoelectric Hands. WorkSafeBC. 2011. P. 90.
16. *McFarland D.J., Wolpaw J.R.* Brain—computer interfaces for communication and control // Commun ACM. 2011. Vol. 54(5). P. 60—66.
17. *Puglielli L., Tanzi R.E., Kovacs D.M.* Alzheimer’s disease: the cholesterol connection // Nat Neurosci. 2003. Vol. 6(4). P. 345—351.
18. *Ren C., Baccarelli A., Wilker E., Suh H., Sparrow D., Vokonas P., Wright R., Schwartz J.* Lipid and endothelium-related genes, ambient particulate matter, and heart rate variability — the VA Normative Aging Study // J Epi-demiol Community Health. 2010. Vol. 64(1). P. 49—56.
19. *Schächinger H., Weinbacher M., Kiss A., Ritz R., Langewitz W.* Cardiovascular Indices of Peripheral and Central Sympathetic Activation // Psychosomatic Medicine. 2001. Vol. 63(5). P. 788—796.
20. *Smith R.M., Papp A.C., Webb A., Ruble C.L., Munsie L.M., Nisenbaum L.K., Kleinman J.E., Lipska B.K., Sadee W.* Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex // Biol Psychiatry. 2013. Vol. 73 (6). P. 546—554/



21. Turovskiy Ya.A., Gureev A.P., Vitkalova I.Yu., Popov V.N. Connection between polymorphisms in HTR2A, TPH2, BDNF, TOMM40 genes and the successful mastering of human–computer interfaces // *J Genet.* 2019. 98, P. 93. doi:10.1007/s12041-019-1138-6
22. Zhang Y., Guo D., Xu P., Yao D. Robust frequency recognition for SSVEP-based BCI with temporally local multivariate synchronization index // *Cogn Neurodyn.* 2016. Vol. 10 (6). P. 505–511.

References

1. Babunts I.V., Mirzhanyan E.M., Mashahah Yu.A. The ABC of Heart Rate Variability Analysis. Stavropol. 2002. p. 109. (in Russ.).
2. Baevsky R.M. Analysis of heart rate variability in space medicine. *Human Physiology.* 28 (2). P. 70–82. (in Russ.).
3. Glantz S. Biomedical statistics. M.: Practice. 1998. P. 459. (in Russ.).
4. Kulaichev A.P. Computer electrophysiology and functional diagnostics. Ed. 4th, pererabot. and add. M.: INFRA-M, 2007: p. 640. (in Russ.).
5. Runion R. Handbook of nonparametric statistics. Modern approach. Translation from English E.Z. Demidenko. M.: Finance and Statistics. 1982. 198 p. (in Russ.).
6. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability. M.: STARCO. 1998: 200 c. (in Russ.).
7. Turovskiy Ya.A., Kurgalin S.D., Alekseev A.V. Analysis of the movement of human eyes in the management of self-propelled chassis using a video-cusographic interface system. *Sensory Systems.* 2017; 31 (1): 51–58 s. (in Russ.).
8. Alenina N., Kikic D., Todiras M., Mosienko V., Qadri F., Plehm R., Boye P., Vilianovitch L., Sohr R., Tenner K., Hörtnagl H., Bader M. Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009. 106 (25).
9. Chen G.L., Miller G.M. Tryptophan hydroxylase-2: an emerging therapeutic target for stress disorders. *Biochem Pharmacol.* 2013. 85 (9).
10. Comet M.A., Bernard J.F., Hamon M., Laguzzi R., Sévoz-Couche C. Activation of the nucleus tractus solitarius 5-HT_{2A} but not other 5-HT₂ receptor subtypes inhibits the sympathetic activity in rats. *Eur J Neurosci.* 2007. 26 (2). P. 345–354.
11. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal.* 1996. 17 (3). P. 354–381.
12. Jordan D. Vagal control of the heart: central serotonergic (5-HT) mechanisms. *Exp Physiol.* 2005. 90 (1). P. 175–181.
13. Lotte F., Congedo M., Lécuyer A., Lamarche F., Arnaldi B. A EEG-based brain – computer interfaces. *Journ. Neural Eng.* 2007. 4 (2): R1 – R13.
14. Martin P., Waters N., Schmidt C.J., Carlsson A., Carlsson M.L. Rodent data and general hypothesis: antipsychotic action exerted through 5-Ht_{2A} receptor antagonism is increased by increased serotonergic tone. *J Neural Transm (Vienna).* 1998. 105 (4–5). P. 365–396.
15. Martin W.C. Upper Limb Prostheses: A Review of the Literature with Hands on Hands. *Evidence-Based Practice Group.* 2011. P. 90.
16. McFarland D.J., Wolpaw J.R. Brain – computer interfaces for communication and control. *Commun ACM.* 2011. 54 (5). P. 60–66.
17. Puglielli L., Tanzi R.E., Kovacs D.M. Alzheimer’s disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci.* 2003. 6 (4). P. 345–351.
18. Ren C., Baccarelli A., Wilker E., Suh H., Sparrow D., Vokonas P., Wright R., Schwartz J. Lipid and endothelium-related genes, ambient particulate matter, and heart rate variability – the VA Normative Aging Study. *J Epi-demiol Community Health.* 2010. 64 (1). P. 49–56.
19. Schächinger, H., Weinbacher, M., Kiss A, Ritz R., Langewitz, W. Cardiovascular Indices of Peripheral and Central Sympathetic Activation. *Psychosomatic Medicine.* 2001. 63 (5). P. 788–796.
20. Smith R.M., Papp A.C., Webb A., Ruble C.L., Munsie L.M., Nisenbaum L.K., Kleinman J.E., Lipska B.K., Sadee W. Multiple regulatory modulation expression of human cortex. *Biol Psychiatry.* 2013. 73 (6). P. 546–554.
21. Turovskiy Ya.A., Gureev A.P., Vitkalova I.Yu., Popov V.N. Connection between polymorphisms in HTR2A, TPH2, BDNF, TOMM40 genes and the successful mastering of human–computer interfaces. *J Genet.* 2019. 98. P. 93.



22. Zhang Y., Guo D., Xu P., Yao D. Robust frequency response for SSVEP-based BCI with temporally local multivariate synchronization index. *Cogn Neurodyn.* 2016. 10 (6). P. 505–511.

Информация об авторах

Туровский Ярослав Александрович, доктор технических наук, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией медицинской кибернетики факультета компьютерных наук, Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ), г. Воронеж, Российская Федерация; старший научный сотрудник НИИ Проблем управления имени В.А.Трапезникова РАН (ФГУН ИПУ РАН), Москва, Российская Федерация, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>, e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru

Гуреев Артём Петрович, ассистент кафедры генетики, цитологии и биоинженерии, Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ), г. Воронеж, Российская Федерация, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-5329>, e-mail: gureev@bio.vsu.ru

Виткалова Инна Юрьевна, аспирант кафедры биохимии и биотехнологии, Воронежский государственный университет инженерных технологий (ФГБОУ ВО ВГУИТ); лаборант кафедры генетики, цитологии и биоинженерии Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ), г. Воронеж, Российская Федерация, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845> e-mail: vitkalovai@inbox.ru

Попов Василий Николаевич, ректор, Воронежский государственный университет инженерных технологий (ФГБОУ ВО ВГУИТ); заведующий кафедрой генетики, цитологии и биоинженерии Воронежский государственный университет (ФГБОУ ВО ВГУ), г. Воронеж, Российская Федерация, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686> e-mail: pvn@bio.vsu.ru

Вахтин Алексей Александрович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры программирования и информационных технологий факультета компьютерных наук, Воронежский государственный университет, г. Воронеж, Российская Федерация, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6319-8785> e-mail: alvahtin@gmail.com

Information about the authors

Yaroslav A. Turovsky, Doctor of Technical Sciences, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Head of the Laboratory of Medical Cybernetics, Faculty of Computer Science, Voronezh State University (FSBEI HE, Voronezh State University), Vronezh, Russian Federation; Senior Researcher, Research Institute for Management Problems named after V.A.Trapeznikova RAS, Moscow, Russian Federation ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-885X>, e-mail: yaroslav_turovsk@mail.ru.

Artyom P. Gureev, Assistant, Department of Genetics, Cytology and Bioengineering Voronezh State University (FSBEI HE, Voronezh State University), Vronezh, Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-5329>, e-mail: gureev@bio.vsu.ru

Inna Yu. Vitkalova, Postgraduate Student, Department of Biochemistry and Biotechnology, Voronezh State University of Engineering Technologies (Voronezh State University; Laboratory Assistant, Department of Genetics, Cytology and Bioengineering Voronezh State University (Voronezh State University), Voronezh, Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-0845> e-mail: vitkalovai@inbox.ru

Vasily N. Popov, Rector, Voronezh State University of Engineering Technologies (Voronezh State University); Head of the Department of Genetics, Cytology and Bioengineering Voronezh State University (Voronezh State University), Voronezh, Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-8686> e-mail: pvn@bio.vsu.ru

Aleksey A. Vakhtin, Candidate of Physics and Mathematics, Associate Professor, Department of Programming and Information Technology, Faculty of Computer Science, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6319-8785> e-mail: alvahtin@gmail.com

Получена 26.03.2019

Принята в печать 01.03.2021

Received 26.03.2019

Accepted 01.03.2021