

УДК 616.8
ББК 56.1
Н38

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: от генома до целостного организма. В 2-х томах.
Том 2 / Под ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014. – 848 с.

ISBN 978-5-91522-400-0 (общ.)

ISBN 978-5-91522-401-7 (том 2)

Монография посвящена современным представлениям об эпидемиологии, фармакоэкономике, клинике, патогенезе, диагностике и лечении социально значимых нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и др. Наряду с описанием мировых достижений, обобщены результаты многолетних мультидисциплинарных исследований, выполненных авторами – ведущими российскими неврологами, психиатрами, нейрофизиологами, фармакологами, молекулярными биологами, генетиками, математиками, физиками и химиками по программе Российской академии наук «Фундаментальные науки – медицине». Основное внимание сосредоточено на создании и использовании новых «прорывных» технологий доклинической диагностики – задолго до появления симптомов, и превентивного лечения, направленного на остановку гибели специфических нейронов. При этом дается оценка нейротехнологий, позволяющих понять молекулярные механизмы функционирования мозга в норме и при патологии, создать диагностику на основе геномики, эпигеномики и протеомики, найти новые молекулярные мишени для лекарственных веществ и способы их адресной доставки.

Для широкого круга биологов и медиков, а также для преподавателей и студентов биологических и медицинских вузов.

Дополнительный тираж публикуется при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».

NEURODEGENERATIVE DISEASES: from genome to the whole organism. Vol. 2 / Ed. M.V. Ugrymov. – М.: Scientific World, 2014. – 848 p.

The monograph is devoted to the advanced concepts of epidemiology, pharmacoeconomics, clinics, pathogenesis, diagnostics and treatment of socially significant neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and others. Along with the description of the world progress, the monograph summarizes the results of long-term multidisciplinary research carried out by the authors, leading Russian neurologists, psychiatrists, neurophysiologists, pharmacologists, molecular biologists, genetics, mathematicians, physicists and chemists in the frame of the program of the Russian Academy of Sciences «Basic Science for Medicine». The main attention was attracted to the development and use of advanced «breakthrough» technologies for preclinical diagnostics, long before the appearance of symptoms, and creation of preventive therapy, serving to stop the death of specific neurons. Furthermore, it was given a description of recent neurotechnologies, which serve to discover unknown molecular mechanisms of brain functions in health and disease, make diagnostics, based on genomics, proteomics, and genomics, find new molecular targets for drugs, and methods of targeted delivery.

For a wide range of biologists and physicians, as well as for teachers and students of biological and medical faculties of the universities.

ISBN 978-5-91522-400-0 (общ.)

ISBN 978-5-91522-401-7 (том 2)

© Коллектив авторов, 2014

© Научный мир, 2014

Влияние острого введения алкоголя на личностные свойства и системную организацию поведения в реальной и виртуальной средах

Б.Н. Безденежных, Ю.И. Александров

Содержание

1. Введение
2. Влияние острого введения алкоголя на личностные свойства, выявляемые с помощью психодиагностических методов
3. Влияние острого введения алкоголя на системные процессы, обеспечивающие выполнение задачи «сенсомоторного выбора»
4. Влияние острого введения алкоголя на предвидение и формирование пространственной памяти в виртуальной среде
5. Заключение

1. Введение

Возможности исследований клинических патологий, возникающих при повреждении гиппокампа, вызванном ишемией, травмами, вирусными и нейродегенеративными заболеваниями, при которых страдает не только хранение и извлечение памяти у человека, но и планирование им будущих ситуаций и действий, а также их мысленное представление, в настоящее время крайне ограничены из-за отсутствия адекватных моделей повреждений гиппокампа у человека. Мы проверяли предположение о том, что адекватной моделью клинической патологии, обусловленной повреждением гиппокампа, выступает действие острых доз алкоголя. Это предположение было основано на результатах наших исследований, демонстрирующих, что острое введение алкоголя избирательно блокирует нейроны систем, сформированных на сравнительно более поздних этапах индивидуального развития, причем к наиболее подверженным эффектам алкоголя структурам мозга относятся структуры гиппокампального круга (Alexandrov et al., 1990, 1991, 1993, 1997, 1998, 2000, 2001, 2009, 2013; Laukka et al., 1997). Проверка данного предположения включала проведение следующих серий эксперимента. В первой из них проверяли, оказывает ли алкоголь генерализованный эффект на мозговое обеспечение деятельности человека или его эффекты основаны, как это можно предположить из цитированных выше работ, на избирательном действии алкоголя на нейронные структуры. Во второй – выясняли, на какие именно системные процессы, лежащие в основе осуществления поведения в задаче «сенсомоторного выбора» влияет острое введение

Сокращения: АС – афферентный синтез; ОПФ – опросники «Пять факторов»; ОСТ – опросник структуры темперамента; По – подвижность нервной системы; ПТО – Павловский темпераментальный опросник; СВ – сила возбуждения нервной системы; ССП – связанные с событием потенциалы; СТ – сила торможения нервной системы; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

алкоголя. В третьей, основываясь на полученных в упомянутых сериях результатах, разрабатывали новый, основанный на применении погружения испытуемого в виртуальную среду метод оценки клинического нарушения гиппокамп-зависимой памяти и оценивали влияние острого введения алкоголя на прогнозирование и научение человека в данной виртуальной среде.

2. Влияние острого введения алкоголя на личностные свойства, выявляемые с помощью психодиагностических методов

О действии алкоголя на организм и на психические процессы существует значительное разнообразие мнений. Предполагается, что алкоголь подавляет произвольное внимание (Jääskeläinen et al., 1999), пространственную память (Matthews, Silvers, 2004), информационные процессы (Tzambazis, Stough, 2000). При этом исследования часто приводят к противоречивым результатам. Так, традиционные поведенческие исследования влияния алкоголя на информационные процессы привели некоторых авторов к выводу, что алкоголь не влияет избирательно на какие-то определенные стадии информационных процессов, а просто замедляет все информационные процессы, а другие авторы считают, что алкоголь нарушает только некоторые стадии информационных процессов (Matthews, Silvers, 2004). Одни авторы считают, что алкоголь влияет на центральные процессы, связанные с действием, но не влияет на процессы восприятия и выбора ответа (Huntley, 1974). По данным других авторов, алкоголь нарушает исполнительные процессы (Matthews, Silvers, 2004). Считается, что выявляемые в подобных экспериментах нарушения организации действий определяются прямым действием алкоголя на метаболические процессы в нервных клетках (McGough et al., 2004). Однако такое заключение не устраняет вопрос о том, каковы механизмы опосредованного (непрямого) действия алкоголя на поведение и характеризующие поведение психические процессы?

Первой нашей задачей было выяснение вопроса о том, является ли действие алкоголя генерализованным. Мы исходили из следующего предположения. Одним из наиболее существенных факторов, опосредующих выбор испытуемым ответа на тестовые задания в личностных психодиагностических методах, является структура индивидуального опыта субъекта, проходящего тестирование. Если алкоголь вызывает генерализованные воздействия на упомянутую структуру, то его эффект, несомненно, должен проявиться в кардинальных изменениях свойств целостной личности, выявляемых тестированием. С целью проверки данного предположения мы проанализировали результаты психодиагностического обследования испытуемых в нормальном состоянии и в состоянии алкогольного опьянения при пероральном приеме 20-процентного раствора алкоголя из расчета 1 мл 96-процентного этанола на 1 кг веса.

Психодиагностическое тестирование осуществлялось у испытуемых в нормальном состоянии и в состоянии алкогольного опьянения при помощи «Павловского темпераментального опросника» (ПТО), опросников «Пять факторов» (ОПФ) и структуры темперамента (ОСТ) по схеме тест–ретест с интервалом 3–6 месяцев.

С помощью «Павловского темпераментального опросника» (Бодунов и др., 1997) оценивались основные (Павловские) свойства нервной системы, лежащие в основе индивидуально-психологических различий. Опросник содержит три шкалы, измеряющие силу возбуждения нервной системы (СВ), силу торможения нервной системы (СТ) и ее подвижность (По). Каждая шкала включает 21 высказывание.

Опросник «Пять факторов» (П.Т. Коста и Р.Р. МакКрей, адаптирован М.В. Бодуновым) позволяет оценивать пять наиболее общих свойств личности: нейротизм (Н), экстраверсию (Э), открытость к новому опыту (О – Openness), соглашательство (С – Agreeableness) и добросовестность (Д – Conscientiousness). Эти свойства были выделены эмпирически в психолексическом исследовании. Каждое свойство оценивается при помощи 12 высказываний, к которым испытуемый должен определить свое отношение по 5-балльной шкале.

Опросник структуры темперамента (ОСТ) (Бодунов и др., 1997) предназначен для оценивания важнейших психодинамических свойств индивидуального поведения в предметной и коммуникативной сферах. Он включает следующие шкалы: эргичность предметная (Эр) – склонность к напряженной предметной деятельности; эргичность социальная (Сэр) – склонность к активному общению; пластичность предметная (П) – склонность к разнообразию в предметной деятельности; пластичность социальная (СП) – склонность к разнообразию в общении; скорость/темп предметная (Т) – индивидуальный темп предметных действий; скорость/темп социальная (СТ) – индивидуальный темп коммуникативных действий; эмоциональная чувствительность предметная (Эм); эмоциональная чувствительность социальная (Сэм). Каждая шкала включает 12 вопросов. Тест содержит также контрольную шкалу, оценивающую тенденцию респондента давать социально желательные ответы на тестовые задания.

Анализ структурных связей между полученными шкальными оценками проводился при помощи метода линейных структурных уравнений (Бодунов и др., 1997). При анализе результатов тестирования производилось сравнение средних значений шкальных оценок изучаемых свойств индивидуальности у испытуемых в разных состояниях (К – норма и Э – алкогольное опьянение; табл. 1).

Действие алкоголя было сопряжено с ростом силы нервной системы и повышением эмоциональной чувствительности. При этом структура связей между данными компонентами темперамента существенно не изменялась.

Таблица 1

Матрица корреляций между значениями выделенных шкал в экспериментальном (э) и контрольном (к) состояниях

Шкалы	СВ-э	Н-э	Сэм-э	СВ-к	Н-к	Сэм-к
СВ-э	1,00	-.50**	-.51**	,86**	-.57**	-.48**
Н-э		1,00	,62**	-.46**	,77**	,48**
Сэм-э			1,00	-.53**	,57**	,73**
СВ-к				1,00	-.65**	-.56**
Н-к					1,00	,71**
Сэм-к						1,00

Таким образом, можно предположить, что острое действие данной дозы алкоголя не приводит к генерализованным изменениям структуры индивидуального опыта и перейти к решению следующей проблемы: к выяснению вопроса о том, на какие именно системные процессы влияет острое введение алкоголя.

3. Влияние острого введения алкоголя на системные процессы, обеспечивающие выполнение задачи «сенсомоторного выбора»

Мы считаем, что эффективное решение сформулированной выше проблемы возможно с позиций системно-эволюционного подхода, развивающего теорию функциональных систем П.К. Анохина и рассматривающего физиологические (в том числе нейронную активность) и психические закономерности как разные аспекты описания единой реальности – актуализации взаимодействующих функциональных систем, составляющих структуру индивидуального опыта. Согласно этому подходу, в течение всей жизни организма при формировании нового опыта некоторые нейроны, проходя при системогенезе процесс специализации в отношении вновь формируемой функциональной системы, объединяются в группы, которые составляют мозговой эквивалент системы – элемент индивидуального опыта. По-видимому, нейроны системоспецифичны, их специализация, сформированная при обучении, пожизненна (Швырков, 1988).

Следует отметить, что каждая функциональная система формируется для достижения конкретного результата, необходимого организму на определенном этапе развития и жизнедеятельности. Причем появляющиеся при научении системы не вытесняют, не заменяют ранее сформированные системы, а добавляются к ним, формируясь на основе и во взаимодействии с системами предшествующего опыта и проявляясь как вновь приобретенный опыт (Анохин, 1978; Пономарев, 1982; Швырков, 1988). Фактическим подтверждением сказанного, кроме многочисленных данных, полученных при регистрации нейронной активности в нашей и других лабораториях (Александров, 2009, 2011, 2012), является развитие антероградной амнезии, т.е. невозможности формирования нового опыта при нарушении прошлого опыта в связи с ретроградной амнезией (Squire, Alvarez, 1995), а также восстановление памяти при выходе из ретроградной амнезии в той последовательности, в которой она формировалась.

Реализация же индивидуального опыта в виде определенной формы поведения и характеризующих его психических процессов обеспечивается активностью целого набора функциональных систем в их взаимодействии. Эта позиция согласуется с выводом, к которому пришел на основании анализа результатов многочисленных психологических экспериментов У. Найсер: «...когнитивную активность человека более целесообразно рассматривать как совокупность приобретенных навыков, чем как функционирование единого постоянного в отношении своих возможностей механизма» (Найсер, 1981, с. 107).

Объединение систем обеспечивается, в частности, синаптическими связями между нейронами этих систем. Причем, как было показано, синаптические связи

между нейронами внутри системы более устойчивы к внешним воздействиям, чем связи между нейронами разных систем, что, видимо, позволяет системам «выходить» из одного набора систем и включаться в другие наборы (Безденежных, 2004). Отметим, что ранее нами было показано, что алкоголь оказывает выраженное угнетающее влияние на межсистемные отношения (Alexandrov et al., 1993).

Межсистемные отношения формируются в связи с процессом объединения систем в целостную организацию, обеспечивающую реализацию действия. Это объединение систем для реализации действия происходит во время афферентного синтеза (АС) (Безденежных, 2004). На данной стадии развертывания поведения нейроны головного мозга получают самые разные афферентные влияния, и на этой стадии «организм решает три важнейших вопроса: что делать, как делать, когда делать?» (Анохин, 1978, с. 267). Во время афферентного синтеза нейроны, принадлежащие разным системам текущего и будущего действия, вступают в связи через синаптические контакты, чему, по мнению некоторых авторов, способствует синхронная активность этих нейронов (Riehle et al., 1997; Desmurget et al., 1998; Averbeck et al., 2002 и др.). На основании вышесказанного мы предполагаем, что алкоголь, изменяя активность нейронов, может опосредованно влиять на их способность объединяться во время АС.

Возникает вопрос, как можно контролировать АС в экспериментальном исследовании? Известно, что при выполнении сенсомоторных задач выбора в электроэнцефалограмме развивается связанный с ответом многокомпонентный потенциал, в котором наиболее выраженным является позитивный компонент (потенциал) – P300. Этот потенциал манифестирует развитие АС (Безденежных, 2004). Дело в том, что P300 чувствителен к целому ряду составляющих АС – прогнозированию будущих сигналов, проявляющихся в эффекте последовательности (Donchin, Coles, 1988; Munson et al., 1984; Verleger, 1991), уровню мотивации (Johnson, 1986), объему извлекаемого из памяти материала (Mecklinger et al., 1994), физиологическому состоянию организма (Geisler, Polich, 1990). Характеристики P300 также коррелируют со степенью сложности принимаемого решения и выполняемой задачи (Coles et al., 1988; Ullsperger et al., 1988; Palmer et al., 1994). Более того, в диапазоне развития P300 субъект проявляет максимальную чувствительность к внешним раздражителям, что характерно для стадии афферентного синтеза. Данный феномен был подтвержден многочисленными экспериментальными данными, полученными методом «вторичного ответа». Суть этого метода заключается в том, что во время подготовки к ответу на основной сигнал, предъявляемый испытуемому в случайном порядке и с определенной частотой, предъявляют еще один сигнал, вторичный, в ответ на который нужно прервать текущее действие и совершить другой ответ (вторичный ответ). В одном из экспериментов вторичный сигнал предъявляли во время ответа на основной сигнал в интервале от 260 до 409 мс после его предъявления. Оказалось, что время «вторичного ответа» зависит от момента предъявления тестирующего сигнала в исследуемом интервале (Woodward et al., 1991). Эта зависимость проявляется в виде U-образной кривой, пик которой, то есть минимальное время «вторичного ответа», имеет место при ответе на сигнал, предъявленный примерно через 300 мс после начала развития текущего ответа.

Все сказанное свидетельствует в пользу нашего предположения о том, что алкоголь оказывает свое опосредованное влияние на системные процессы на стадии афферентного синтеза, тем более что существуют также и экспериментальные данные о влиянии введения алкоголя на характеристики P300 (Grillon et al., 1995; Polich, Bloom, 1999; Jääskeläinen et al., 1999 и др.). Итак, задача 2-го этапа работы заключалась в проверке предположения о том, что алкоголь оказывает влияние на межсистемные отношения на этапе АС.

В данной работе регистрировали P300, а также оценивали точность прогнозирования субъектом предъявляемых ему с равной вероятностью двух альтернативных сигналов и ЭП, указывающий на перестройку связей между системами.

Одной из составляющих АС является прогнозирование субъектом будущих внешних событий (сигнала). Прогнозирование особенно явно проявляется в задачах выбора отчетного действия в связи с предъявлением того или иного альтернативного сигнала. Для контроля над прогнозированием необходима экспериментальная процедура, в которой можно было бы манипулировать субъективной оценкой вероятностного распределения альтернативных сигналов. Обычно для такой манипуляции используют традиционную процедуру «случайного шара» (oddball paradigm), в которой один из сигналов предъявляется значительно реже, чем другой. Однако в такой процедуре имеет место эффект повторения. Он проявляется в том, что время ответа и его дисперсия на часто предъявляемый сигнал сокращаются быстрее, чем на редкий сигнал, т.е. ответ на часто предъявляемый сигнал совершенствуется быстрее, чем на редкий альтернативный сигнал (LaBerge, Tweedy, 1964; Bertelson, Tisseyre, 1966). Соответственно, по-разному меняются и характеристики P300, связанные с ответами на эти сигналы (Courchesne, 1978). Для исключения такого неравномерного совершенствования выполнения альтернативных ответов необходимо, чтобы оба сигнала предъявлялись с равной вероятностью. Следовательно, при решении такой задачи мы должны были манипулировать только субъективной оценкой вероятности появления сигналов при сохранении их равновероятного предъявления.

При многократных выполнениях задачи выбора имеет место совершенствование выполнения ответов, что проявляется в эффекте последовательности, т.е. влиянии нескольких предшествующих сигналов на время текущего ответа, сокращении времени ответа на предъявление сигналов и снижении числа ошибочных отчетных действий (Безденежных, 2004). Несомненно, что это связано с изменением формирования связей между системами во время АС. В таком случае, если алкоголь влияет на процессы АС, то он будет влиять и на совершенствование навыка выполнения задачи. Поэтому в эксперименте мы контролировали субъективную вероятность предъявления того или иного альтернативного сигнала и совершенствование навыка выполнения ответов на эти сигналы.

Методика «сенсомоторного выбора» Экспериментальная процедура состояла из двух этапов. На первом, контрольном, этапе участвовало 70 трезвых испытуемых (32 – женского и 38 – мужского пола) в возрасте от 18 до 37 лет. Этот этап состоял из 6 экспериментальных серий моторных ответов на предъявление зрительного сигнала. Испытуемый сидел перед монитором, средний и указательный пальцы его

доминантной руки находились соответственно на клавишах «1» и «2» клавиатуры. В 1-й серии ему предъявляли один и тот же сигнал, в ответ на который он должен был нажимать одну и ту же клавишу отчета (КО) – простой ответ. Во 2-й серии ему предъявляли другой сигнал, и он в ответ нажимал другую КО – простой ответ. В 3–6-й сериях – в задачах сенсомоторного выбора – эти сигналы предъявлялись в случайном порядке и с равной вероятностью. Испытуемый должен был отвечать нажатием одной из двух КО в зависимости от того, какой из двух альтернативных сигналов был предъявлен. В каждой серии испытуемым предъявлялось примерно по 30 альтернативных сигналов. Во всех сериях испытуемый должен был нажимать КО как можно быстрее после предъявления сигнала.

В экспериментах была применена определенная структура альтернативных сигналов (назовем их сигналы «А» и «Б»). Каждый сигнал состоял из: (1) предупреждающего сигнала (ПрС) – появление вертикальной светлой полосы в центре экрана, которая через (2) определенный интервал времени (Инт) заменялась (3) пусковым сигналом (ПуС) – уменьшением или увеличением высоты этой полосы. Продолжительность ПуС составляла 50 мс. ПрС являлся общим для обоих сигналов. Интервал (Инт) для сигнала «А» составлял 700 мс, а для сигнала «Б» – 950 мс. Разница между этими интервалами в 250 мс превышает на 100 мс средний порог различения длительности временных интервалов (Скотникова, 1999). В эксперименте испытуемые оценивали сигналы «А» и «Б» по физическим характеристикам их ПуС и как можно быстрее нажимали КО, соответствующую предъявленному ПуС (рис. 1). Время от момента предъявления ПуС до нажатия соответствующей КО мы рассматривали как время ответа. Каждый ПрС очередного сигнала предъявлялся через 1,5 с после нажатия КО в предшествующем ответе. Разница между интервалами в 250 мс в альтернативных сигналах может служить скрытой подсказ-

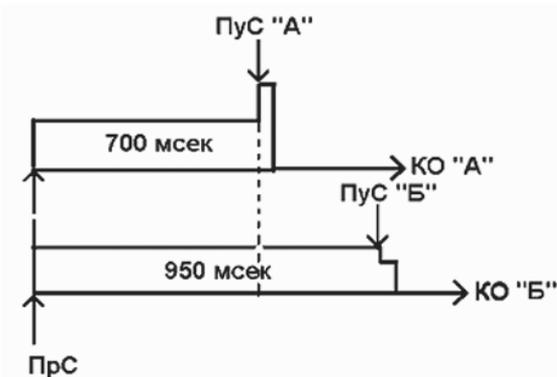


Рис. 1. Схема альтернативных сигналов «А» и «Б»

Вертикальные стрелки, указывающие вверх – начало предъявления предупреждающего сигнала (ПрС). Вертикальные стрелки, указывающие вниз – начало предъявления пускового сигнала (ПуС «А» и ПуС «Б»). Горизонтальные стрелки – ответы нажатием клавиш отчета (КО «А» и КО «Б»).

Для одной половины испытуемых высота полоски ПуС для «А» и «Б» показана на рисунке, для другой половины испытуемых высота этой полоски для сигнала «Б» была больше, чем для сигнала «А»

кой о появлении ПуС сигнала «Б» и тем самым увеличивать вероятность прогнозирования сигнала «Б» по сравнению с сигналами «А».

У испытуемых во время эксперимента регистрировали: а) монополярно электроэнцефалограмму (ЭЭГ) хлорсеребряными электродами с областей черепа F3, F4, Cz, P3, P4 по международной системе 10/20 с частотой опроса 250 Гц, в диапазоне частот от 0.1 до 70 Гц; в качестве индифферентных электродов служили объединенные электроды, прикрепленные к мочкам ушей; сопротивление контактов череп–электроды не превышало 5 кОм; б) вертикальную составляющую электроокулограммы для контроля над артефактами от движений глаз в ЭЭГ; в) время ответов (интервал от момента предъявления ПуС до момента нажатия КО); г) правильность ответа – нажатие КО, соответствующей или не соответствующей предъявленному ПуС. Кроме того, испытуемые давали свободный отчет о том, совершали ли они ошибочные нажатия КО, а также, на какой сигнал, «А» или «Б», было легче отвечать, и заметили ли они различия в Инт этих сигналов.

В «алкогольной» серии экспериментальная процедура была такой же, как на трезвых испытуемых. После наложения электродов испытуемые выпивали 20-процентный раствор этанола из расчета 1 мл 96-процентного этанола на 1 кг веса. Как было обнаружено нами ранее, прием алкоголя в этой дозе, обеспечивающей угнетение активности нейронов, принадлежащих к наиболее дифференцированным системам, а также межсистемных отношений у животных (Alexandrov et al., 1990, 1993) приводит к достоверным изменениям параметров отчетного поведения разного типа и повышению эмоциональности у испытуемых (Бодунов и др., 1997; Alexandrov et al., 1998; Laukka et al., 1997). Эксперимент по выполнению задачи выбора начинался по достижении в крови максимальной концентрации алкоголя, определяемой с помощью алкометра (РК-1100, Япония). 26 здоровых испытуемых (10 женского и 16 мужского пола в возрасте от 22 до 35 лет), имеющих опыт алкогольного опьянения, участвовали в обеих сериях с интервалом 3 месяца. Ни один из испытуемых не ощущал какого-либо дискомфорта после приема алкоголя ни во время эксперимента, ни после него. В основном испытуемые ощущали чувство эйфории и сонливости (Alexandrov et al., 1998). Испытуемые участвовали в экспериментах как в нормальном состоянии, так и в состоянии алкогольного опьянения с интервалом 4–6 месяцев. Последовательность экспериментов для каждого испытуемого выбиралась в случайном порядке.

Обработка данных заключалась в следующем. Отдельно для ответов на альтернативные сигналы рассчитывали медиану времени ответов по каждой серии. Для выявления эффекта последовательности на время ответов вычисляли медианы времени ответов, завершающих определенные цепочки последовательностей сигналов – ААА, БАА, АБА, БАА для ответа на сигнал «А» и БББ, АББ, БАБ, ААБ для ответа на сигнал «Б». Эти медианы распределяли по 4 возрастающим рангам. Между рангами по всей выборке группы проводили дисперсионный анализ (ANOVA). Ранее нами было показано, что ЭП имеет место при совершенствовании навыка выполнения задачи сенсомоторного выбора (Безденежных, 2004).

Связанные с событием потенциалы (ССП) получали выборочным усреднением безартефактных фрагментов ЭЭГ, связанных с ответом на один и на другой

сигнал для каждой экспериментальной серии отдельно. Усреднение проводилось от момента предъявления ПуС по 1 с в обе стороны от этой референтной точки. Значения амплитуды и латентного периода пика компонента Р300 в усредненных ССП, а также время отчетных действий обрабатывались с помощью статистических методов из лицензионного пакета SPSS 11.0 (использовались дисперсионный анализ, парные сравнения по t-критерию, метод главных компонент). Сравнение этих показателей между «алкогольной» и контрольной сериями было проведено с использованием t-критерия Стьюдента.

Из 70 контрольных испытуемых, участвовавших на первом этапе экспериментов, результаты по 4 испытуемым были исключены из анализа по разным причинам – большое количество артефактов в ЭЭГ, утомление, большое количество ошибок, нежелание продолжать работу. По целому ряду причин, это – многочисленные артефакты в ЭЭГ, периодические засыпания во время эксперимента, чрезмерное возбуждение, проявляющееся в попытках разговаривать с экспериментатором и комментировать собственные действия и т.д. – из «алкогольной» группы мы взяли для анализа данные, полученные у 14 испытуемых.

Простые ответы. Сравнения по t-критерию для парных случаев медиан времени ответа показали, что время простого ответа не зависит от длины интервала между ПрС и ПуС ($t=0,318$, $df=48$, $p=0,683$). В потенциалах, связанных с простыми ответами, в отличие от ответов в задаче выбора, отсутствовал компонент Р300 (рис. 2).

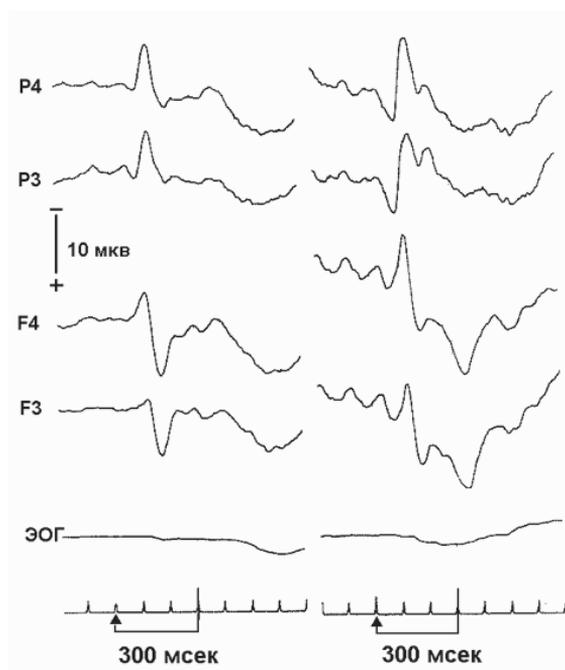


Рис. 2. ЭЭГ – потенциалы в лобных (F3 и F4) и теменных (P3 и P4) областях, связанные с простыми ответами (n=50) (левый столбик) и с ответами в задаче выбора (n=56) (правый столбик)
Стрелками обозначены моменты предъявления ПуС (исп. АВН)

Алкоголь не изменял время простых ответов. Сравнение по t-критерию для парных случаев показало, что испытуемые с одинаковой скоростью выполняли задачу как в нормальном состоянии, так и в состоянии алкогольного опьянения. Различия во времени ответа составляли: для ответа на сигнал «А» – $t=1,883$, $df=13$, $p=0,082$; для ответа на сигнал «Б» – $t=1,732$, $df=13$, $p=0,09$.

Дифференцированные ответы (серии пронумерованы, как 1, 2, 3, 4 без учета двух предшествующих серий простого ответа). Как мы и предполагали, время ответа на сигнал «Б» было достоверно короче времени ответа на сигнал «А» по всему эксперименту и составляло соответственно $315,8 \pm 67,7$ мс и $376,6 \pm 62,5$ мс (различие достоверно, $t=12,113$, $df=116$, $p=0,000$) (рис. 3).

Тренировка. Для проверки влияния тренировки на время альтернативных ответов был применен дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим множественным сравнением по Шеффе. Сравнились медианы времени ответов между сериями у 66 испытуемых. Результаты показали, что при тренировке достоверно сократилось время ответов только на сигнал «Б» ($F=10,183$, $df=3,197$, $p=0,000$); время ответов на сигнал «А» имело тенденцию к сокращению ($F=1,046$, $df=3,197$, $p=0,185$). Как мы уже отмечали, в задачах выбора, в которых альтернативные сигналы предъявляются с разной вероятностью, быстрее совершенствуется то действие, которое связано с более частым, а следовательно более вероятным для субъекта сигналом (LaBerge, Tweedy, 1964; Bertelson, Tisseyre, 1966). Следует добавить, что по отчетам испытуемых им было легче отвечать на сигнал «Б» («палец нажимает сам»). Эти факты можно объяснить тем, что у испытуемых был более высокий уровень готовности отвечать на сигнал «Б», чем на сигнал «А». Эта готовность связана с тем, что испытуемые примерно через 700 мс после ПрС, если не было пускового сигнала «А», корректируют свой прогноз и ожидают пусковой сигнал «Б».

Эффект последовательности. Как видно из табл. 2, ЭП на время ответов, связанных с сигналом «Б», исчезает уже в 3-й серии эксперимента, тогда как этот эффект сохранялся в течение всех серий на время ответов, связанных с сигналом «А». Это указывает на то, что совершенствование ответа на сигнал «Б» завершилось раньше, чем совершенствование ответа на сигнал «А».

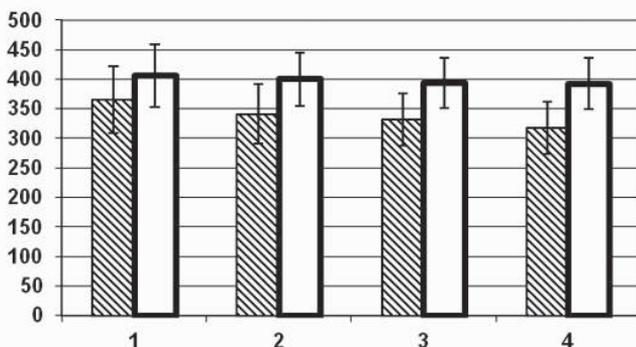


Рис. 3. Сравнение медиан времени ответа в четырех последовательных сериях на сигналы «А» (не заштрихованный столбик) и сигнал «Б» (заштрихованный столбик)
По вертикали – время в мс, по горизонтали – серии экспериментов

Эффект последовательности на время ответа в четырех сериях задачи выбора (ANOVA)

Серия / ответ на сигнал	Df	F	Sig.
1 / «А»	3 / 260	3, 421	0, 019*
1 / «Б»	3 / 260	3, 112	0, 029*
2 / «А»	3 / 260	4, 025	0, 009*
2 / «Б»	3 / 260	3, 301	0, 023*
3 / «А»	3 / 256	2, 756	0, 033*
3 / «Б»	3 / 256	1, 177	0, 318
4 / «А»	3 / 196	3, 608	0, 011*
4 / «Б»	3 / 196	1, 136	0, 334

* – различия достоверные.

Известно, что чем больше неопределенность относительно будущего сигнала, тем более выражен ЭП на это действие (Donchin, Coles, 1988), и наоборот, при подсказке, указывающей на очередной сигнал в задаче выбора, ЭП на характеристики ответа на этот сигнал исчезали (Munson et al., 1984; Verleger, 1991). Следовательно, проиллюстрированные в табл. 2 факты также являются подтверждением того, что субъект значительно чаще безошибочно прогнозировал сигнал «Б», чем сигнал «А».

Позитивный компонент ССП – Р300. Р300, связанный с ответом, развивается до нажатия КО. Этот факт и результаты исследований других авторов дают основание утверждать, что последовательные действия перекрываются. При этом АС последующего действия и сопровождающий их Р300 осуществляются во время текущего действия, а именно – в переходный период от распознавания сигнала к исполнению отчетного действия (Безденежных, 2004).

Очевидно, что в случае совпадения предъявленного сигнала с прогнозируемым сигналом при распознавании сигнала будет отсутствовать фаза рассогласования. В таком случае переход от распознавания к реализации исполнительной фазы акта должен осуществляться раньше, чем в тех случаях, когда имеет место рассогласование прогнозируемого и предъявленного сигналов. Согласно нашей гипотезе, это должно отразиться на латентном периоде Р300: он должен быть короче у Р300, связанного с ответом на сигнал «Б», нежели у Р300, связанного с ответом на сигнал «А». Данное предположение подтверждается: было обнаружено, что латентный период пика Р300, связанного с ответами на сигнал «Б», короче, а амплитуда больше, чем эти характеристики Р300, связанного с ответами на сигнал «А» (рис. 4).

На рис. 4 видно, что передний фронт более негативен, а латентный период пика больше у Р300, связанного с ответом на сигнал «А», чем у Р300, связанного с ответом на сигнал «Б».

По критерию Вилкоксона, общие различия между латентными периодами и амплитудами пиков Р300, связанных с ответами «А и «Б», достоверны и составляют соответственно: $N=344$, $Z=7,860$, $p=0,000$ и $N=344$, $Z=2,404$, $p=0,016$. Кроме того, оказалось, что передний фронт Р300 (или позитивное отклонение между пиками N200 и Р300) в ответе на сигнал «А» развивается более негативно, чем в ответе на сигнал «Б». Этот негативный сдвиг, доходя до пика Р300, соответственно снижает и амплитуду Р300. Именно по этой причине амплитуда Р300, связанного с

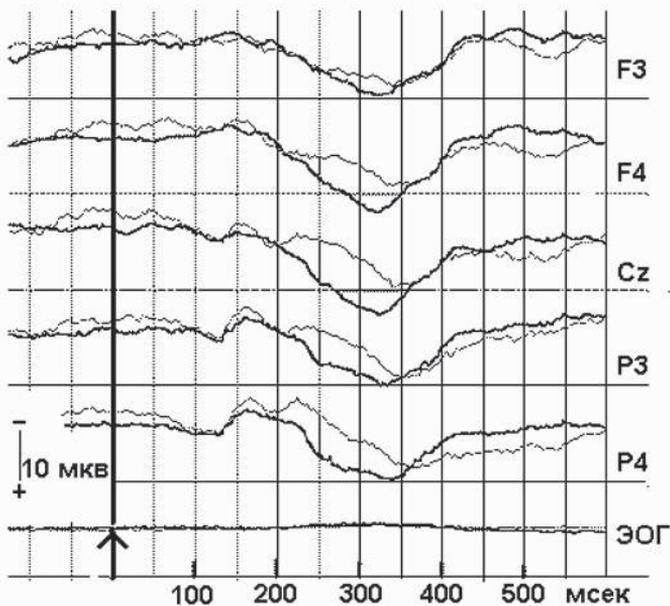


Рис. 4. Пример потенциалов, связанных с ответами на сигнал «Б» (толстая линия) и на сигнал «А» (тонкая линия) (Испытуемый SOZ)

На рисунке видно, что передний фронт развивается более негативно, а латентный период пика больше у P300, связанного с ответом на сигнал «А», чем у P300, связанного с ответом на сигнал «Б»

ответом на сигнал «А», меньше амплитуды P300, связанного с ответом на сигнал «Б». Эти различия между потенциалами, связанными с ответами на сигналы «А» и «Б», подтверждаются при анализе общего усредненного потенциала методом главных компонент. Дисперсия переднего фронта описывается фактором, пик волны которого приходится на интервал 250 мс после ПуС (рис. 5). Этот фактор связан с совершенствованием навыка выполнения задачи выбора.

Сходный фактор был выявлен в ряде работ, в которых исследовались ССП при разных нарушениях в действиях, связанных с расстройствами психики (Bruder et al., 2002).

Влияние алкоголя на дифференцированные ответы в первой серии задачи выбора. Алкоголь не влиял на время дифференцированных ответов в первой серии задачи выбора. Различия между временем отчетных действий, выполняемых в нормальном состоянии и в состоянии алкогольного опьянения в этой серии, составляли: для отчетного действия на сигнал «А» – $t=-0,274$, $df=13$, $p=0,789$; для отчетного действия на сигнал «Б» – $t=-0,254$, $df=13$, $p=0,804$.

Для дополнительной проверки полученного факта время отчетных действий в первой серии, выполняемых испытуемыми в состоянии алкоголизации, сопоставлялись со временем отчетных действий в первой серии задачи выбора у случайно выбранных 14 испытуемых из выборки первого этапа эксперимента, проводившегося с участием трезвых испытуемых. Дисперсионный анализ показал, что время

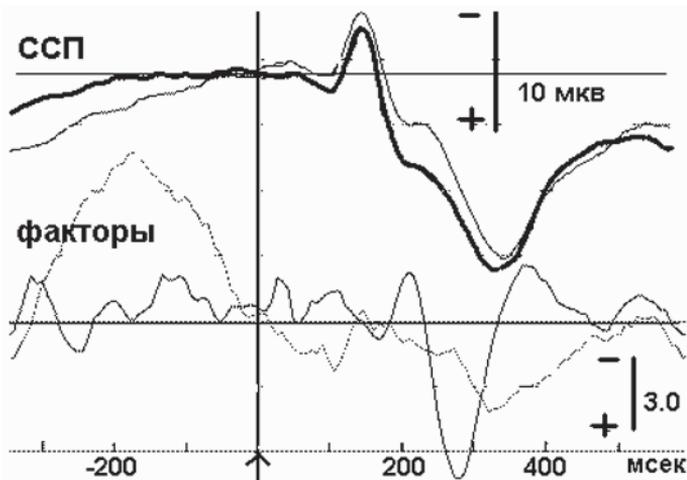


Рис. 5. Общие усредненные потенциалы, связанные с ответами на сигнал «А» (тонкая линия) и сигнал «Б» (жирная линия), и факторы, описывающие дисперсию этих потенциалов

Потенциалы усреднены по схеме 5 отведений×4 серии×70 испытуемых. Как видно из рисунка, максимальные различия между двумя потенциалами имеют место за 180 мс до пускового сигнала и через 280 мс после этого сигнала. Момент предъявления пускового сигнала обозначен стрелкой

отчетных действий в первой серии выполнения задачи выбора между группами не отличаются ни для отчетных действий на сигнал «А» ($df=2/39$, $F=0,046$, $p=0,955$), ни для отчетных действий на сигнал «Б» ($df=2/39$, $F=0,314$, $p=0,733$).

Таким образом, при выполнении данной задачи алкоголь в эйфорической дозе не влияет на исходную скорость выполнения обеих форм отчетных действий, имевшую место до совершенствования навыка выполнения задачи выбора.

Влияние алкоголя на время отчетных действий в процессе тренировки выполнения задачи выбора. Как видно из табл. 3, у испытуемых в состоянии алкогольного опьянения, в отличие от испытуемых, находившихся в нормальном состоянии, в процессе тренировки не было достоверного сокращения времени отчетных действий даже на сигнал «Б». Напомним, что этот сигнал имел значение скрытой подсказки, которая способствовала сокращению времени отчетного действия на этот сигнал.

Таблица 3

Сравнение влияния тренировки на время отчетных действий в четырех последовательных сериях у испытуемых в нормальном состоянии (Норм) и в состоянии алкогольного (Алк) опьянения

Состояние	Ответ на сигнал	Сравнение по ANOVA		
		Df	F	Sig
Норм	«А»	3,52	0,161	0,922
Норм	«Б»	3,52	3,294	0,028*
Алк	«А»	3,52	0,425	0,736
Алк	«Б»	3,52	1,081	0,366

* – различия достоверны

Таблица 4

Сравнение эффекта последовательности на время отчетных действий в четырех последовательных сериях у испытуемых в нормальном (Норм) состоянии и в состоянии алкогольного (Алк) опьянения

Серия / Ответ на сигнал	Сравнение по ANOVA	
	df	F
		Норм / Алк
1 / «А»	3/52	3,199* / 0,336
1 / «Б»	3/52	2,732 / 0,226
2 / «А»	3/52	3,163* / 0,489
2 / «Б»	3/52	1,123 / 0,311
3 / «А»	3/52	2,980* / 0,259
3 / «Б»	3/52	1,546 / 0,626
4 / «А»	3/52	1,902 / 1,182
4 / «Б»	3/52	1,272 / 0,193

* – различия достоверны.

Влияние алкоголя на эффект последовательности. У данной выборки испытуемых, выполнявших задачу в нормальном состоянии, наблюдается ЭП, который наиболее выражен в ответах на сигнал «А» в первых двух сериях. В состоянии алкогольного опьянения этот эффект отсутствует (табл. 4).

Следует отметить, что факт подавления алкоголем эффекта последовательности в известной нам литературе не описан.

Влияние алкоголя на характеристики компонента Р300. Для определения влияния алкоголя на амплитуду Р300 в интервальном окне в 100 мс, заканчивающемся на пике Р300, вычислялась общая средняя мгновенных амплитуд отдельно для лобных и для теменных отведений по схеме: 14 испытуемых / 2 отведения (объединенные лобные и объединенные теменные) / 4 экспериментальные серии. Затем вычислялась нормализованная разница этих средних, полученных по каждому испытуемому в нормальном состоянии и в состоянии алкогольного опьянения для каждой серии по формуле $(\text{Ампл. норм.} - \text{Ампл. алк.}) \times 100 \div (\text{Ампл. норм.} + \text{Ампл. алк.})$. Во всех случаях для всех испытуемых эта разница была положительной ($t=2,009$, $df=55$, $p=0,049$). То есть во всех случаях алкоголь подавлял амплитуду Р300 (рис. 6).

Сравнение по t-критерию для парных случаев латентных периодов пиков Р300 по отдельности по всем четырем отведениям в четырех экспериментальных сериях показал, что у испытуемых, находившихся в состоянии алкогольного опьянения, по сравнению с трезвыми испытуемыми этот показатель увеличивался ($t=2,835$, $df=279$, $p=0,005$).

Таким образом, алкоголь подавлял амплитуду и увеличивал латентный период пика Р300. Феномен уменьшения амплитуды Р300 нами ожидался, так как был описан многими авторами (Lukas et al., 1990; Grillon et al., 1995; Jääskeläinen et al., 1999). Причем, как это видно на рис. 6, у испытуемых, находящихся в алкогольном состоянии, передний фронт Р300, т.е. переход от пика N200 до пика Р300, является более негативным, чем у этих же испытуемых в нормальном состоянии. Этот феномен в известной нам литературе не описан.

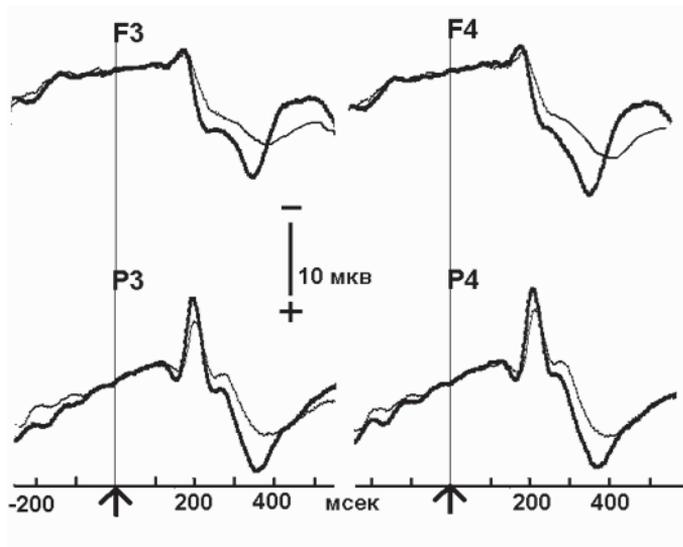


Рис. 6. Влияние эйфорической дозы алкоголя на потенциал P300, связанный с ответом на сигнал «Б»
 Потенциалы усреднены по схеме 4 отведения×4 серии×14 испытуемых. Жирной линией обозначены потенциалы, зарегистрированные у испытуемых в нормальном состоянии. Тонкой линией обозначены потенциалы, зарегистрированные у испытуемых в состоянии алкогольного опьянения. Стрелками обозначены моменты предъявления пускового сигнала

Общий вывод из субъективных отчетов испытуемых, находившихся в алкогольном опьянении, заключается в том, что они не ощущали никаких проблем с ответами, у них не было предпочтений к нажатию той или другой клавиши, как это имело место при выполнении данной задачи в нормальном состоянии.

Таким образом, в проведенных в данной серии экспериментах было показано следующее. 1. Эйфорическая доза алкоголя не действует на скорость отчетных действий, которая имела место до тренировки выполнения задачи выбора. 2. Алкоголь подавляет ЭП, свидетельствующий об использовании информации о только что совершенных действиях для прогнозирования следующих. 3. Под действием алкоголя увеличивается латентный период и уменьшается амплитуда пика P300, а его передний фронт становится более негативным. 4. Если трезвые испытуемые отмечали, что отвечать на сигнал, который они прогнозировали более точно, легче, чем на другой – менее точно прогнозируемый сигнал, то в состоянии алкогольной эйфории они не ощущали разницы в степени трудности ответов на эти сигналы.

Итак, мы обнаружили, что алкоголь в умеренных дозах не влияет на скорость отчетных действий: время простых ответов, выполняемых испытуемыми в состоянии алкогольного опьянения, не отличается от нормы. Полученные нами данные соответствуют данным, описанным другими авторами. Например, показано, что алкоголь не влияет на время выполнения движений и простых действий (Ritchie, 1980; Jääskeläinen et al., 1999). В других исследованиях показано, что алкоголь не оказывал влияния на распознавание простых сигналов (Huntley, 1974).

Можно предположить, что при отсутствии каких-либо вариантов других действий системы данного отчетного действия не имеют других вариантов связей, поэтому эти связи между системами не меняются настолько, чтобы данное изменение проявилось в скоростных или точностных показателях. Отсутствие P300 в потенциалах, сопровождающих последовательно выполняемый один и тот же ответ, указывает на отсутствие (во всяком случае, значительное редуцирование) АС в последовательно повторяемом ответе и подтверждают эту мысль. Однако в вероятностной среде нет монотонного появления одного и того же сигнала, требующего одного и того же ответа. На разные сигналы, предъявляемые в случайном порядке, испытуемые должны давать дифференцированные ответы. В данной ситуации в процессе выполнения задачи выбора испытуемые активно применяют различные стратегии, что приводит к совершенствованию выполнения задачи (Конопкин, 1980; Courchesne, 1978; Johnson, 1986).

В процессе многократного выполнения задачи выбора у испытуемых, находящихся в нормальном состоянии, от серии к серии наблюдалось сокращение времени ответа. Причем в рамках эксперимента достоверно более быстрое сокращение времени ответа и уменьшение количества ошибочных ответов происходило на предъявление сигнала «Б» по сравнению с ответами на сигнал «А». Как мы уже отмечали, сигнал «Б» отличался от альтернативного сигнала «А» тем, что в нем интервал между ПрС и ПуС больше на 250 мс. Поэтому, если предъявлялся сигнал «Б», то испытуемые существенно реже ошибались в прогнозировании появления его ПуС, совершали больше точных ответов, чем на сигнал «А» и быстрее совершенствовались ответ на сигнал «Б» – быстрее сокращалось время этого ответа, исчезали ЭП и ошибочные ответы. Испытуемые оценивали ответ на сигнал «Б» как более легкий, чем ответ на сигнал «А». Таким образом, чем эффективнее прогноз определенного сигнала, тем быстрее формируется навык выполнения дифференцированного ответа на этот сигнал. Ответ на менее точно прогнозируемый сигнал «А» совершенствовался по данным показателям медленнее. В P300, связанном с ответами на сигнал «А», передний фронт имеет достоверно значимый негативный сдвиг по сравнению с P300, связанным с ответами на сигнал «Б». Сходный по сравнению со здоровыми негативный сдвиг переднего фронта P300 наблюдался у лиц с психическими расстройствами и был связан с неадекватными действиями (Bruder et al., 2002). Некоторые авторы считают, что на этапе между пиками N200 и P300 осуществляются мозговые процессы, обеспечивающие принятия решения о движении (Nandrino, Massiou, 1995). Наблюдаемый негативный сдвиг переднего фронта P300 сопоставим с «волной рассогласования», которая появляется в ответ на неожиданный сигнал (Наатанен, 1998). По-видимому, передний фронт P300 отражает смену систем, связанных с прогнозируемым сигналом, на системы, активированные реально предъявленным сигналом. Этот процесс осуществляется во время афферентного синтеза.

У испытуемых, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, не наблюдалось совершенствования выполнения задачи выбора – время ответов не сокращалось, испытуемые часто давали ошибочные ответы. Отсутствие эффекта последовательности в их ответах указывает на то, что у них было нарушено прогнозирование,

и во время АС у них значительно чаще, чем в нормальном состоянии, имела место смена набора систем, не соответствующего предъявленному пусковому сигналу, на набор систем, соответствующий этому сигналу. Если мы сопоставим рис. 4 и 6, то мы увидим сходный феномен. Так, на рис. 6 показано, что в Р300, связанном с ответом на сигнал «А», который прогнозируется правильно, с более низкой вероятностью по сравнению с прогнозированием сигнала «Б», имеет место негативный сдвиг переднего фронта Р300. Негативный сдвиг переднего фронта Р300 на один и тот же сигнал «Б» у испытуемых в состоянии алкогольного опьянения по сравнению с трезвыми испытуемыми можно трактовать как снижение способности к прогнозированию у лиц в алкогольном опьянении. Прогноз осуществляется на основании учета предшествующих действий или раздражителей, что проявляется в эффекте последовательности. Его у лиц в алкогольном состоянии мы не выявили. Вывод о том, что алкоголь подавляет прогнозирование, был сделан и другими авторами на основании результатов исследования саккадических движений глаз в направлении прогнозируемых и непрогнозируемых зрительных мишеней (Wegner, Fahle, 1999). Оказалось, что алкоголь задерживает саккадические движения глаз в сторону прогнозируемой мишени и не изменяет латентного периода начала этих движений в сторону непрогнозируемых мишеней. Как мы уже отмечали, во время АС системы объединяются друг с другом, причем от одного действия к другому в эти связи вступают неодинаковые наборы, на что указывает эффект последовательности (ЭП). Такой перебор взаимодействующих систем от ответа к ответу, по-видимому, приводит к формированию некоторого совершенного набора систем, который обеспечивает эффективные действия – сокращается время ответа, исчезает ЭП и ошибочные действия. Алкоголь, нарушая межсистемные взаимодействия, по-видимому, блокирует возможность включать в каждое действие новые наборы систем и тем самым препятствует совершенствованию навыка. Предполагаемый механизм заключается в том, что в ответ на введение алкоголя в мозге формируются гомеостатические механизмы, защищающие нейроны от токсического действия алкоголя, в частности, за счет блокирования синаптических входов (Davis, Bezprozvanny, 2001; McGough et al., 2004). Блокирование синаптической активности нейронов, в свою очередь, приводит к невозможности устанавливать новые эффективные связи между нейронами разных систем в процессе афферентного синтеза. По-видимому, у субъекта, находящегося в нормальном состоянии, перестройки межсистемных связей и формирование новых наборов систем для обеспечения действия переживаются субъективно как легкое или трудное действие, что может способствовать выбору наиболее эффективных наборов систем. При действии алкоголя этого чувства нет, поскольку нового выбора систем для обеспечения действия не происходит.

Следовательно, у испытуемых в состоянии алкогольного опьянения в процессе выполнения задачи сенсомоторного выбора не происходило изменений в межсистемных отношениях. Мы объясняем это тем, что при острой алкоголизации активизируется гомеостатическая защита функциональных систем, которая фиксирует исходные синаптические связи между нейронами определенных систем и блокирует возможность модификации этих связей в процессе афферентного синтеза, во время которого формируется набор систем, обеспечивающих отчетное действие.

4. Влияние острого введения алкоголя на предвидение и формирование пространственной памяти в виртуальной среде

На следующем этапе, основываясь, в частности, на описанных выше результатах, мы развернули исследования, реализация которых направлена на сопоставление острых эффектов алкоголя на гиппокамп-зависимые и гиппокамп-независимые когнитивные процессы у людей, решающих пространственные (как считается, гиппокамп-зависимые) и непространственные (гиппокамп-независимые) задачи, моделируемые в компьютерных тестах с виртуальной навигацией в лабиринтах.

Считается, что гиппокамп выполняет важную роль в создании и сохранении пространственно-когнитивных карт (O'Keefe, Nadel, 1978; Moscovitch et al., 2006). Например, у крыс и голубей при повреждении гиппокампа нарушалась пространственная навигация (Bingman, 1988; Morris et al., 1982). В этологических исследованиях показано, что у птиц (Krebs et al., 1989) и грызунов (Jacobs et al., 1990) размеры гиппокампа значительно больше у тех видов, чье поведение особенно связано со способностью ориентироваться в пространстве. Однако основные исследования гиппокампально-зависимой памяти проводились на грызунах, выполняющих пищевое или оборонительное поведение в тех или иных лабиринтах (McNaughton et al., 2006).

Упомянутые и другие многочисленные данные необходимо было сопоставить с результатами, полученными на человеке. Такая возможность появилась с развитием новых компьютерных технологий. Были созданы виртуальные лабиринты для тестирования различных форм памяти у человека (Etchamendy, Bohbot, 2007; Livingston, Skelton, 2007), и оказалось, что некоторые показатели поведения человека в этих лабиринтах сходны с показателями поведения крыс в реальных лабиринтах (Astur et al., 2004). Стало возможно изучать у человека пространственную память в таких же моделях, как у грызунов. Кроме того, виртуальные лабиринты имеют множество преимуществ над традиционными методами исследования пространственной памяти в плане гибкости, генерализации и экспериментального контроля (Astur et al., 2004). Новизна данного этапа работы заключалась в том, что мы могли сопоставить результаты «прохождения» лабиринта субъектом в нормальном состоянии и в ситуации алкогольного опьянения, когда алкоголь подавляет активность гиппокампа, и сравнить их с результатами прохождения лабиринта грызунами с поврежденным гиппокампом или при остром введении им алкоголя (Alexandrov et al., 1993, 2013; Ludvig et al., 1995; Matthews et al., 1999).

Для дифференцированной оценки функций памяти человека, зависящей от гиппокампа, и оценки влияния алкоголя на них была разработана система компьютерных тестов с навигацией испытуемого в виртуальной среде. Система состоит из трех основных модулей – задания протокола тестирования, теста с виртуальной средой и модуля визуализации траектории движения с сохранением результатов тестирования для последующего анализа. В системе доступны 3 вида виртуальных лабиринтов – водный лабиринт Морриса, сухопутный лабиринт Барнс и 8-рукавный радиальный лабиринт. Система разработана на платформе Java, что позволяет разместить тесты на сайте в интернете для свободного доступа.

Нами была создана методика тестирования и осуществлено экспериментальное исследование: набор нормативного материала по обучению навигации в водном лабиринте Морриса. В экспериментах участвовали 29 добровольцев (9 мужского и 20 женского пола, средний возраст – 23 года), правши, с нормальным или с коррективным зрением. Испытуемым сообщали, что они будут находиться в виртуальном бассейне и их задача заключается в том, чтобы при «плавании» как можно быстрее найти скрытую под водой платформу и выбраться на нее. Испытуемые проходили тестирование в нормальном состоянии и состоянии алкогольного опьянения с интервалом 2–3 месяца. Процедура, испытуемые начинали «плыть» из одной из четырех стартовых позиций (север, запад, юг, восток): по пять раз в случайном порядке с каждой позиции. Интервал между стартами составлял 5 с. Когда испытуемый «проплывал» над платформой, платформа слегка поднималась. После этого испытуемый мог «плавать» около платформы еще 3 с, и сеанс заканчивался. В работе анализировали общее время, необходимое для нахождения платформы, время остановок для смены направления «плавания», тактику «плавания», а также ЭП, т.е. влияние характеристик предшествующего старта на последующий.

В первых пробах испытуемые применяли такие стратегии движений по лабиринту, как «зигзаг», «круг», «зигзаг и круг». Но в процессе тренировки время прохождения по лабиринту сокращалось и они переходили к стратегии «проход по ориентирам» или «прямой проход» (рис. 7).

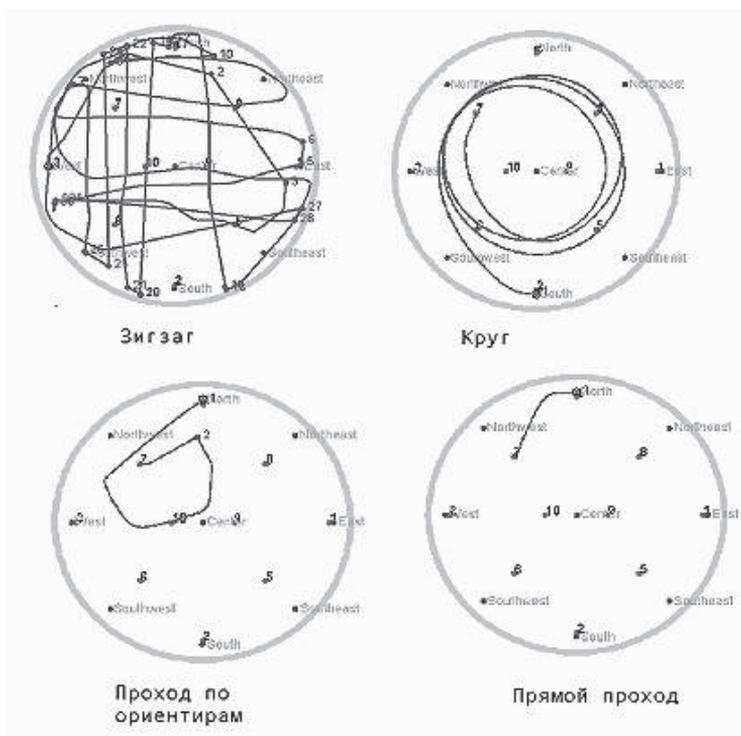


Рис. 7. Варианты стратегий для достижения платформы в водном лабиринте Морриса (испытуемый в нормальном состоянии)

При оценке поведения испытуемых (рис. 8, 9) было установлено, что:

1) испытуемые оценивали в качестве критического показателя время с момента старта до нахождения платформы. Поэтому после каждого старта они пытались найти наиболее экономную стратегию, что часто приводило к разнообразию стратегий от старта к старту;

2) у каждого испытуемого могла появиться «неординарная» стратегия, но у большинства из них выявлялась определенная устойчивая стратегия: прямой путь к вероятной платформе при ориентировке на какие-то признаки среды, круговые движения по периметру бассейна с уменьшением диаметра каждого очередного круга, зигзагообразные движения от одного края до противоположного;



Рис. 8. Процент времени нахождения трезвого испытуемого в квадранте лабиринта, где находится платформа (количество проб условно разделено на четыре последовательные серии)



Рис. 9. Процент времени нахождения в квадранте лабиринта, где находится платформа, испытуемого в состоянии алкогольного опьянения (количество проб условно разделено на четыре последовательные серии)

3) в повторных стартах из одного и того же места наблюдался ЭП, т.е. зависимость последующей стратегии от предшествующей;

4) в состоянии алкогольного опьянения усвоение навыка затруднялось. В большинстве проб результаты не достигались и не отмечался выход на такие стратегии движения, как «проход по ориентирам» или «прямой проход». Повидимому испытуемые в состоянии алкогольного опьянения не учитывали в последующих пробах опыт поведения в предшествующих пробах.

Проверка и дальнейшая разработка предложенного нами метода оценки клинического нарушения гиппокамп-зависимых состояний производилась путем выявления закономерностей острого влияния этанола на *динамику* гиппокамп-зависимого пространственного обучения. Мы выявляли ЭП при формировании навыка ориентирования в виртуальном лабиринте Морриса. Сравнивали динамику обучения ориентированию в этом лабиринте под действием острого введения этанола и в контроле при использовании анализа ЭП в качестве инструмента данного сравнения. Система компьютерных тестов с навигацией испытуемого в виртуальной среде состояла из трех модулей – задания протокола тестирования, теста с виртуальной средой и модуля визуализации траектории движения с сохранением результатов тестирования на диск для последующего анализа. В лабиринте Морриса испытуемый перемещается по виртуальному бассейну в поисках скрытой под водой платформой (цели). При составлении протокола тестирования определялись: точка начала испытания в среде, месторасположение цели в лабиринте, время испытания и т.д. В протоколе тестирования указывалось количество проб (20), причем каждая проба начиналась с одной из двух выбранных в случайном порядке позиций в лабиринте. Время каждой пробы ограничено 30 секундами. Если в течение этого времени испытуемый не достигал цели, то проба считалась ошибочной. На вертикальных поверхностях лабиринта были размещены визуальные ориентиры в виде картин-изображений, которые могли быть использованы испытуемыми для пространственной ориентации. Для анализа траекторий движений использовалась программа Win Track, применяемая для обсчета траекторий пространственной ориентации в экспериментах с видеотрекингом у животных, а также программа Segment Analyser, специально разработанная для выделения и анализа структуры поведенческих актов. Исследования были проведены на выборке из 20 добровольцев обоего пола в возрасте от 21 до 35 лет, имеющих опыт бытового употребления алкоголя, но не имеющие алкогольной зависимости. Испытуемые совершали поиск скрытой платформы в виртуальном лабиринте Морриса. Они начинали движение по лабиринту с одной из двух возможных стартовых позиций – 1 или 2, которые предъявлялись в случайном порядке и равновероятно (рис. 10). Всего они совершали 20 проб. На каждом испытуемом прохождение водного лабиринта Морриса проводилось дважды – в контрольном состоянии и в состоянии алкогольного опьянения – с интервалом 1–2 месяца. Очередность этих экспериментов для каждого испытуемого была случайной. В эксперименте испытуемые выполняли пространственные задачи, направленные на тестирование предположительно гиппокамп-зависимых когнитивных процессов. Испытуемые принимали либо 20-процентный раствор этанола из расчета 1 мл 96-процентного этанола на 1 кг веса, либо воду

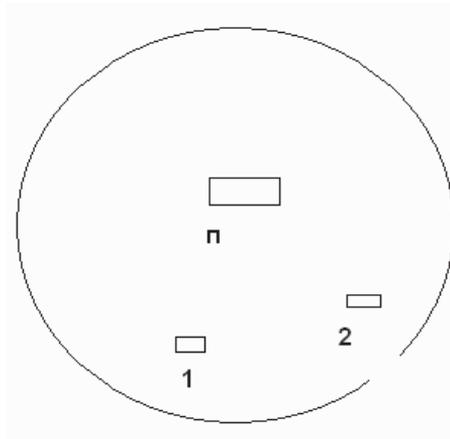


Рис. 10. Схема стартовых позиций 1 и 2

в таком же количестве в контрольных экспериментах. Именно такая доза алкоголя, как нами было показано ранее, производила эффекты блокирования активности нейронов, принадлежащих к наиболее дифференцированным системам как у людей, так и у разных животных (Alexandrov et al., 1991, 1993, 1997, 1998, 2000, 2001, 2009, 2013). Концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе определялась с помощью алкометра (RK-1100, Япония). При обработке результатов оценивалось время достижения цели, количество правильных и ошибочных действий, количество остановок и поворотов при прохождении лабиринта, время нахождения в зоне цели. ЭП, характеризующий процесс приобретения навыка, оценивался по зависимости времени прохождения лабиринта от предшествующих прохождений из 2 предшествующих позиций старта: 1,1; 1,2; 2,1; 2,2 (см. рис. 10).

Данные показатели сравнивались при выполнении задач в нормальном состоянии и в состоянии алкогольного опьянения. Обнаружено, что время поиска скрытого лабиринта у испытуемых в трезвом состоянии и в состоянии алкогольного опьянения составляло 34,2 с и 48,5 с, соответственно (различия достоверны; $t=4,8$; $p=0,023$). В процессе многократного повторения поиска платформы у «контрольных» испытуемых время поиска достоверно сократилось ($t=-5,3$; $p=0,015$), а у испытуемых «алкогольной» группы это время не изменилось ($t=-0,12$; $p=0,930$). Для анализа ЭП сопоставлялись (ANOVA) различия во времени поиска скрытой платформы с позиций 1 или 2 в контрольном состоянии и в состоянии опьянения. Сравнивали зависимость этого времени от комбинации предшествующих 2 проб, начинающихся с соответствующих стартовых позиций: 1,1; 1,2; 2,1; 2,2. Время поиска платформы со стартовой позиции 1 и 2 у «контрольных» испытуемых зависело от последовательности предшествующих проб ($df\ 1/20$, $F=3,199$, $p=0,020$ и $df\ 2/20$, $F=3,163$, $p=0,013$). Время поиска платформы со стартовой позиции 1 и 2 у испытуемых в состоянии алкогольного опьянения не зависело от последовательности предшествующих проб ($df\ 3/19$, $F=0,336$, $p=0,84$ и $df\ 4/19$, $F=0,311$, $p=0,63$). Различия недостоверны. ЭП многие авторы связывают с прогнозированием ситуации (у нас – стартовой позиции), в связи с

которой будет осуществляться соответствующее поведение. В связи с этим мы предполагаем, что эти данные свидетельствуют в пользу высказанного выше предположения о том, что алкоголь подавляет процесс прогнозирования, который, по-видимому, играет важную роль в приобретении нового навыка.

Результаты экспериментов показывают, что сокращению времени поиска у «контрольной» группы сопутствовал ЭП, а у «алкогольной» группы такого сокращения не наблюдалось и ЭП не выявлялся. Соответствие более эффективного обучения в трезвом состоянии и возникновения в этом случае ЭП, по-видимому, не случайно. Можно предположить, что алкоголь существенно подавляет процесс прогнозирования, который тесно связан с учетом оценки результатов предшествующих действий при планировании следующих действий. Оценка достигнутых результатов, сопоставление запланированного и реально полученного, как предполагается, модифицирует память. Подавление данного процесса оказывается важным фактором, влияющим на динамику формирования памяти.

5. Заключение

Полученные нами данные и их анализ позволяют полагать, что они находятся в соответствии с целями разработки метода оценки клинического нарушения гиппокамп-зависимой памяти и проверки предположения о возможных нарушениях планирования будущего при обучении, а следовательно и самого процесса обучения при острой алкогольной интоксикации.

Литература

- Александров Ю.И.* Системная организация и реорганизация поведения // Пятнадцатые сеченовские чтения. НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. 2009. С. 23-61.
- Александров Ю.И.* Закономерности актуализации индивидуального опыта и реорганизации его системной структуры: комплексное исследование // Труды ИСА РАН. 2011. Т. 61. Вып. 3. С. 3-25.
- Александров Ю.И.* Психофизиологические закономерности научения и методы обучения // Психол. журнал. 2012. Т. 33. № 6. С. 5-19.
- Анохин П.К.* Избранные труды. Философские аспекты теории функциональных систем теории функциональных систем. М.: Наука, 1978.
- Безденежных Б.Н.* Динамика взаимодействия функциональных систем. М.: Институт психологии РАН, 2004.
- Бодунов М.В., Безденежных Б.Н., Александров Ю.И.* Изменения шкальных оценок тестовых психодиагностических методик при воздействии алкоголя // Психол. журнал. 1997. Т. 18. № 5. С. 95-101.
- Конопкин О.А.* Психологические механизмы регуляции деятельности. М.: Наука, 1980.
- Наатанен Р.* Внимание и функции мозга. М.: МГУ, 1998.
- Найсер У.* Познание и реальность. М.: Прогресс, 1981.
- Пономарев Я.А.* Психологическое и физиологическое в системе комплексного исследования // Системный подход к психофизиологической проблеме. М.: Наука, 1982. С. 5-+10.
- Скотникова И.Г.* Зрительное различение и рефлексивность-импульсивность // Психол. журнал. 1999. Т. 20. № 1. С. 32-41.
- Швырков В.Б.* Системно-волюционный подход к изучению мозга, психики и сознания // Психол. журнал. 1988. Т. 9. № 4. С. 132-148.

- Alexandrov L.I., Alexandrov Yu.I.* Changes of auditory-evoked potentials in response to behaviorally meaningful tones induced by acute ethanol intake in altricial nestlings at the stage of formation of natural behavior // *Alcohol*. 1993. Vol. 10. P. 213-217
- Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Jarvilehto T. et al.* Acute effect of ethanol on the pattern of behavioral specialization of neurons in the limbic cortex of the freely moving rabbit// *Acta Physiol. Scand.* 1990. Vol. 140. P. 257-268.
- Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Laukka S. et al.* Acute effects of alcohol on unit activity in the motor cortex of freely moving rabbits: comparison with the limbic cortex // *Acta Physiol. Scand.* 1991. Vol. 142. № 3. P. 429-435.
- Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu. V., Laukka S. et al.* Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioral specialization // *Acta Physiol. Scand.* 1993. Vol. 149. P. 105-115.
- Alexandrov Yu.I., Grechenko N., Gavrilov V.V. et al.* Formation and realization of individual experience // *J. Higher Nerv. Activity*, 1997. Vol. 47. № 2. P. 34-45.
- Alexandrov Yu.I., Sams M., Lavikainen J. et al.* Differential effects of alcohol on the cortical processing of foreign and native language // *Int. J. Psychophysiology*. 1998. Vol. 28. P. 1-10.
- Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Bodunov M.V. et al.* Neuronal subserving of behavior before and after chronic ethanol treatment // *Alcohol*. 2000. Vol. 22. P. 97-106.
- Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Shevchenko D.G., Averkin R.G., Matz V.N., Laukka S., Korpusova A.V.* A subset of cingulate cortical neurons is specifically activated during alcohol-acquisition behaviour // *Acta Physiol. Scand.* 2001. Vol. 171. P. 87-97.
- Alexandrov Y.I., Sams M.E.* Emotion and consciousness: Ends of a continuum // *Psychology in Russia. State of the Art. Sci. Yearbook.M.*, 2009. Vol. 2. P. 141-186.
- Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Shevchenko D.G. et al.* The effect of ethanol on the neuronal subserving of behavior in the hippocampus // *J. Behav. Brain Science*. 2013. Vol. 3. P. 107-130.
- Astur R.S., Tropp J., Sava S. et al.* Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation // *Behav. Brain Res*. 2004. Vol. 151. P. 103-115.
- Averbeck B.B., Chafee M.V., Crowe D.A. et al.* Parallel processing of serial movements in prefrontal cortex // *PNAS*. 2002. Vol. 99. P. 13172-13177.
- Bertelson P., Tisseyre F.* Choice reaction time as a function of stimulus versus response relative frequency of occurrence // *Nature*. 1966. Vol. 212. P. 1069-1070.
- Bingman V.* Unimpaired acquisition of spatial reference memory, but impaired homing performance in hippocampal ablated pigeons // *Behav. Brain Res*. 1988. Vol. 27. P. 179-188.
- Bruder G.E., Kayser J., Tenke C.E., et al.* Cognitive ERPs in depressive and anxiety disorders during tonal and phonetic oddball tasks // *Clinical Electroencephalography*. 2002. Vol. 33. P. 119-124.
- Coles M.G.H., Gratton G., Donchin E.* Detecting early communication: using measures of movement – related potentials to illuminate human information processing // *Biolog. Psychology*. 1988. Vol. 26. № 1/2/3/ (special issue). P. 69-89.
- Courchesne E.* Changes in P3 waves with event repetition: long-term effects on scalp distributions and amplitude // *EEG and Clinical Neurophysiology*. 1978. Vol. 45. P. 754-766.
- Davis G.W., Bezprozvanny I.* Maintaining the stability of neural function: a homeostatic hypothesis // *Ann. Rev. Physiology*. 2001. Vol. 63. P. 847-869.
- Desmurget M., Pelisson D., Rossetti Y. et al.* From eye to hand: planning goal-directed movements // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 1998. Vol. 22. P. 761-788.
- Donchin E., Coles M.G.H.* Is the P300 component manifestation of context updating? // *Behav. Brain Sci*. 1988. Vol. 11. P. 357-374.
- Etchamendy N., Bohbot V.D.* Spontaneous navigational strategies and performance in the virtual town // *Hippocampus*. 2007. Vol. 17. P. 595-599.
- Geisler M.W., Polich J.* P300 and time of day: Circadian rhythms, food intake, and body temperature // *Biological Psychology*. 1990. Vol. 31. P. 117-136.
- Grillon C., Sinha R., O'Malley S.* Effect of ethanol on the processing of low probability stimuli: an ERP study // *Psychopharmacology*. 1995. Vol. 119. P. 455-465.
- Huntley M.S. Jr.* Effects of alcohol, uncertainty and novelty upon response selection // *Psychopharmacologia*. 1974. Vol. 39. P. 259-266.
- Jacobs L.F., Gaulin S.J.C., Sherry D.F. et al.* Evolution of spatial cognition: sex-specific patterns of spatial behavior predict hippocampal size // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990. Vol. 87. P. 6349-6352.
- Johnson R., Jr.* A triarchic model of P 300 amplitude // *Psychophysiology*. 1986. Vol. 23. P. 367-384.

- Jääskeläinen I.P., Schröger E., Näätänen R. Electrophysiological indices of acute effects of ethanol on involuntary attention shifting // *Psychopharmacology*. 1999. Vol. 141. P. 6-21.
- Krebs J.R., Sherry D.F., Healy S.D. et al. Hippocampal specialization of food-storing birds // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989. Vol. 6. P. 1388-1392.
- LaBerge D., Tweedy J.R. Presentation probability and choice time // *J. Experimental Psychology*. 1964. Vol. 68. P. 477.
- Livingstone S.A., Skelton R.W. Virtual environment navigation tasks and the assessment of cognitive deficits in individuals with brain injury // *Behav. Brain Res.* 2007. Vol. 185. P. 21-31.
- Laukka, S.J., Jarvilehto T., Alexandrov, Yu.I. et al. Influence of alcohol on human frontal midline theta activity and task execution // *Dev. Brain Dysfunct.* 1997. Vol. 10. P. 128-132.
- Ludvig N., Altura, B.T., Fox, S.E. et al. The suppressant effect of ethanol, delivered via intrahippocampal microdialysis, on the firing of local pyramidal cells in freely behaving rats // *Alcohol*. 1995. Vol. 12. P. 417-421.
- Lukas, S.E., Mendelson J.H., Kouri E. et al. Ethanol-induced alterations in EEG alpha activity and apparent source of the auditory P300 evoked response potential // *Alcohol*. 1990. Vol. 7. P. 471-477.
- Matthews D.B., Silvers J.R. The use of acute ethanol administration as a tool to investigate multiple memory systems // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2004. Vol. 82. P. 299-308.
- Matthews D., Ilgen M., White A. et al. Acute ethanol administration impairs spatial performance while facilitating nonspatial performance in rats // *Neurobiology of Learning and Memory*. 1999. Vol. 72. P. 169-179.
- McGough N.N.H., He D-Y, Logrip M.L. et al. RACK1 and Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Homeostatic Pathway That Regulates Alcohol Addiction // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. P. 10542-10552.
- McNaughton B.L., Battaglia F.P., Jensen O. et al. Path integration and the neural basis of the 'cognitive map' // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. Vol. 7. P. 663-678.
- Mecklinger A., Ullsperger P., Molle M. et al. Event-related potentials indicate information extraction in a comparative judgment task // *Psychophysiology*. 1994. Vol. 31. P. 23-28.
- Moscovitch M., Nadel L., Winocur G. et al. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. Vol. 16. P. 179-190.
- Morris R.G.M., Garrud P., Rawlins J.P., O'Keefe J. Place navigation in rats with hippocampal lesions // *Nature*. 1982. Vol. 297. P. 681-3.
- Munson R., Ruchkin D.S., Ritter W. et al. The relation of P-3b to prior and future behavior // *Biological Psychology*. 1984. Vol. 19. P. 1-29.
- Nandrino J.L., Massioui F.E. Temporal localization of the response selection processing stage // *Int. J. Psychophysiology*. 1995. Vol. 19. P. 257-261.
- O'Keefe J.A., Nadel L. *The Hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press, 1978.
- Palmer B., Nasman V.T., Wilson, G.F. Task decision difficulty: Effects on ERPs in a same-different letter classification task // *Biological Psychology*. 1994. Vol. 38. P. 199-214.
- Polich J., Bloom F.E. P300, alcoholism heritability, and stimulus modality // *Alcohol*. 1999. Vol. 17. P. 149-156.
- Riehle A., Grün S., Diesmann M. et al. Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function // *Science*. 1997. Vol. 278. P. 1950-1953.
- Ritchie J.M. *The aliphatic alcohols // The pharmacological basis of therapeutics*. Ed. A.G. Gilman. NY: MacMillan, 1980. (Цит. по Grillon et al., 1995)
- Squire L.R., Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective // *Curr. Opin. Neurobiology*. 1995. Vol. 5. P. 169-177.
- Tolman E.C. Cognitive maps in rats and men // *Psychol. Rev.* 1948. Vol. 55. P. 189-208.
- Tzambazis K., Stough C. Alcohol impairs speed of information processing and simple and choice reaction time and differentially impairs higher-order cognitive abilities // *Alcohol & Alcoholism*. 2000. Vol. 35. P. 197-201.
- Ullsperger P., Metz A., Gille H. The p300 component of event-related brain potential and mental effort // *Ergonomics*, 1988. Vol. 31. P. 1127-1137.
- Verleger R. Sequential effects on response times in reading and naming colored color words // *Acta Psychologica*. 1991. Vol. 77. P. 167-189.
- Wegner A.-J., Fahle M. Alcohol and visually guided saccades: gap effect and predictability of target location // *Psychopharmacology*. 1999. Vol. 146. P. 24-32.
- Woodward S.H., Brown W.S., Marsh J.T., Dawson M.E. Probing the time-course of the auditory oddball P3 with secondary reaction time // *Psychophysiology*. 1991. Vol. 28. P. 609-618.