

СОДЕРЖАНИЕ

Том 71, номер 1, 2021

Обзоры и теоретические статьи

Каннабиноиды, эндоканнабиноидная система и когнитивные функции: враги или друзья?

В. Ф. Кичигина

3

Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания

К. В. Анохин

39

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Влияние инерции дневного сна на распознавание трудноразличимых звуков

М. О. Шилов, К. М. Левкович, О. В. Мартынова, Ю. В. Украинцева

72

Комплексное исследование изменения функционального состояния человека при восприятии медиаконтента разной модальности

Н. Н. Лебедева, Е. Д. Каримова, В. В. Потапов, Р. К. Потапова

86

Физиологические механизмы поведения животных: восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память

Стресс иммобилизации и поведение мышей с разным весом мозга

О. В. Перепелкина, Н. А. Огиенко, А. Д. Сулейманова, И. И. Полетаева

104

Экспериментальная патология высшей нервной деятельности

Влияние раннего провоспалительного стресса на проявление импульсивного поведения у крыс разного возраста и пола

В. А. Груздева, А. В. Шаркова, М. И. Зайченко, Г. А. Григорьян

114

Методика

Автоматический анализ данных поведенческого теста “Водный лабиринт Морриса”

*Д. П. Чернюк, А. Г. Зорин, К. З. Деревцова, Е. В. Ефимова,
В. А. Приходько, Ю. И. Сысоев, О. Л. Власова,
М. В. Болсуновская, И. Б. Безпрозванный*

126

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов

136

Авторский указатель, Т. 70, 2020 г.

139

Contents

Vol. 71, No. 1, 2021

Reviews and theoretical articles

- Cannabinoids, endocannabinoid system and cognitive functions:
foes or friends?
V. F. Kitchigina 3
- Cognitome: in search of fundamental neuroscience theory
of consciousness
K. V. Anokhin 39
-

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

- The influence of daytime sleep inertia on auditory recognition
of hardly distinguishable sounds
*M. O. Shilov, K. M. Liaukovich, O. V. Martynova,
Yu. V. Ukraintseva* 72
- Comprehensive study of the functional state changes when perceiving
media content of different modality
N. N. Lebedeva, E. D. Karimova, V. V. Potapov, R. K. Potapova 86
-

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

- Immobilization stress and behavior of mice with large
and small brain weight
*O. V. Perepelkina, N. A. Ogienko, A. D. Suleimanova,
I. I. Poletaeva* 104
-

Experimental pathology of higher nervous activity

- The influence of early proinflammatory stress on manifestations
of impulsive behavior in rats of different age and sex
*V. A. Gruzdeva, A. V. Sharkova, M. I. Zaichenko,
G. A. Grigoryan* 114
-

Methods

- Automatic analysis of the “Morris water maze” behavioral test data
*D. P. Chernyuk, A. G. Zorin, K. Z. Derevtsova, E. V. Efimova,
V. A. Prikhodko, Y. I. Sysoev, O. L. Vlasova,
M. V. Bolsunovskaia, I. B. Bezprozvanny* 126
-

Information

- Instruction to Authors 136
- Author Index to Volume 70, 2020 139
-
-

УДК 612.821.6+612.822.3

КАННАБИНОИДЫ, ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: ВРАГИ ИЛИ ДРУЗЬЯ?

© 2021 г. В. Ф. Кичигина*

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

*e-mail: vkitchigina@gmail.com

Поступила в редакцию 21.07.2020 г.

После доработки 17.09.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Каннабиноиды — это природные соединения, обнаруженные в конопле (*Cannabis sativa*). Научный интерес к каннабиноидам возник после обнаружения в конопле основного психоактивного компонента, Δ^9 -тетрагидроканнабинола. Впоследствии в мозге были выявлены рецепторы, на которые он воздействует, а также лиганды этих рецепторов, эндогенные каннабиноиды (ЭК), образующие вместе с ферментами их синтеза, транспорта и деградации эндоканнабиноидную систему (ЭКС).

Интерес к ЭК в последние годы неуклонно возрастает, особенно после обнаружения их важной роли в когнитивных функциях. Они являются регуляторами синаптической передачи в мозге, опосредуют многочисленные формы пластичности и контролируют нейронный энергетический метаболизм. ЭК оказывают свое влияние посредством ряда механизмов и взаимодействий с нейромедиаторами, нейротрофическими факторами и нейропептидами. Основными функциями ЭК в мозге являются ретроградная синаптическая сигнализация и нейромодуляция, благодаря которым осуществляется поддержание клеточного гомеостаза.

Информация о влиянии каннабиноидных препаратов на когнитивные функции весьма противоречива. Причины противоречий могут заключаться в том, что строгих научных данных клинических и социологических исследований пока недостаточно, а в экспериментах на животных разные авторы используют различные методы и подходы для воздействий на ЭКС. Так, эффекты могут различаться в зависимости от применяемых веществ, их дозы и способа введения, а также от выбранных для тестирования задач и экспериментальных условий.

Существует обширная литература, указывающая на защитный эффект активации ЭКС при нейродегенеративных заболеваниях у человека и на моделях когнитивного дефицита у животных. В настоящем обзоре рассматриваются данные, свидетельствующие о влиянии каннабиноидных препаратов и активации ЭК-системы на когнитивные функции в нормальном мозге и при нейродегенеративных заболеваниях, болезни Альцгеймера и височной эпилепсии. Обсуждаются также возможные причины противоречий в имеющихся данных.

Ключевые слова: эндоканнабиноиды, ретроградная трансмиссия, когнитивные функции, обучение, память, консолидация, нейромедиаторы, болезнь Альцгеймера, височная эпилепсия, протекция

DOI: 10.31857/S0044467721010068

Сокращения:

AEA	N-арахидонилэтаноламид, анандамид (эндогенный лиганд СВР)
A β	бета-амилоидные пептиды
2-AG	2-арахидонилглицерол (эндогенный лиганд СВР)
CB1R	каннабиноидные рецепторы

CB1P	тип 1 каннабиноидных рецепторов
CB2P	тип 2 каннабиноидных рецепторов
ДП	долговременная потенция
DAGL- α , DAGL- β	диацилглицерол-липазы, ферменты для синтеза 2-АГ
FAAH	гидролаза амидов жирных кислот, фермент деградации АЕА
GPR55, GPR18	рецепторы, сопряженные с G-белками
iNOS	индуцибельная NO-синтаза
КБД	каннабидиол (частичный агонист СВР)
MAGL	моноацилглицерол-липаза, фермент деградации 2-АГ
mTOR	мишень рапамицина у млекопитающих
OEA	N-олеоэтаноламин (эндогенный аналог АЕА)
PEA	пальмитоилэтаноламид (эндогенный аналог АЕА)
PI3K/АКТ	внутриклеточный сигнальный путь, регулирующий метаболизм, рост, пролиферацию, выживание клеток, транскрипцию и синтез белков
PPAR	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции
ТГК	Δ 9-тетрагидроканнабинол (частичный агонист СВР)
TRPV1, TRPV2, PPAR α , PPAR γ , GPR55, GPR18	рецепторы, входящие в эндоканнабиноидом
TRPV	ваниллоидные рецепторы, неспецифические катионные каналы
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
фМРТ	функциональная магнитно-резонансная томография
ЭКС	эндоканнабиноидная система
WIN-2	синтетический агонист CB1/CB2 рецепторов WIN 55,212-2

Конопля (*Cannabis sativa*) используется человеком уже более 4000 лет; упоминания о ее медицинском применении при многих заболеваниях найдены в многочисленных древних культурах (Alexander, 2016). В 60-х годах XX века был химически охарактеризован основной психоактивный компонент этого растения — Δ 9-тетрагидроканнабинол (ТГК) (Gaoni, Mechoulam, 1964); немногим раньше был идентифицирован другой компонент конопли, каннабидиол (КБД) (Mechoulam et al., 1963), не оказывающий выраженного психоактивного действия. В начале 1990-х годов были клонированы два типа каннабиноидных рецепторов, CB1 и CB2 (Matsuda et al., 1990), через которые ТГК оказывает свое действие на мозг. Впоследствии были выявлены лиганды этих рецепторов, эндогенные каннабиноиды (ЭК), производные арахидоновой кислоты — N-арахидонилэтаноламид (АЕА или анандамид) и 2-арахидонилглицерол (2-АГ), а также ферменты для их синтеза,

транспорта и деградации (Devane et al., 1992). Каннабиноидные рецепторы (СВР), ЭК и ферменты, регулирующие их синтез и деградацию, образуют эндоканнабиноидную систему (ЭКС) (Piomelli, 2003).

СВ-рецепторы первого типа (СВ1Р) в мозге млекопитающих являются наиболее широко распространенными рецепторами, сопряженными с G-белками. Значительные концентрации СВ1Р у человека обнаружены в гиппокампе, неокортексе, дорзальном стриатуме, миндалине, мозжечке и черной субстанции (Bloomfield et al., 2019). Сходное распределение СВ1Р описано у животных (Tsou et al., 1998a). Что касается СВ2-рецепторов, первоначально предполагалось, что они преимущественно экспрессируются в иммунных тканях и клетках (Galiegue et al., 1995), где опосредуют иммуносупрессивный эффект; позже было показано, что СВ2Р присутствуют в нейронах ствола мозга (van Sickle et al., 2005), а также в глиальных клетках (астро-

цитах и микроглии) (Navarro et al., 2016). Обычно уровень экспрессии СВ2Р в ЦНС значительно ниже, чем в клетках иммунной системы, однако при нейродегенеративных заболеваниях и инсультах, связанных с нарушениями гематоэнцефалического барьера, количество СВ2Р в мозге резко возрастает (Centonze et al., 2007).

Кроме ЭК, некоторые другие эндогенные биомолекулы взаимодействуют с СВР, включая N-арахидонилдопамин, вирамидамин, ноладин, пальмитоилэтаноламид (PEA), N-арахидоноилдопамин (NADA), N-арахидонилглицин (NAGly), олеамид и олеоилэтаноламин (OEA) (Pertwee et al., 2015). ЭК могут активировать также ваниллоидные TRPV1- и TRPV2- рецепторы, — неспецифические катионные каналы (De Petrocellis et al., 2017). Важно, что АЕА в высоких микромолярных концентрациях может влиять также на Ca^{2+} каналы L-типа, вызывая не связанные напрямую с СВР эффекты *in vivo* (Di Marso et al., 2018). По-видимому, ЭК могут воздействовать и на другие мишени: не каннабиноидные рецепторы, сопряженные с G-белком (GPR55), ионные каналы (серотонинергические, никотиновые ацетилхолиновые рецепторы), ядерные рецепторы (Busquets Garcia et al., 2016).

ЭК участвуют в осуществлении многих регуляторных функций простых и сложных нервных систем (Wilson, Nicoll, 2002; Freund et al., 2003; Piomelli, 2003; Лемак, Балабан, 2010; Cristino et al., 2020): они задействованы в регуляции в первую очередь гомеостаза клеток, тканей, органов и организма, в частности, за счет регуляции нейротрансмиссии и контроля нейронного энергетического метаболизма; ЭК регулируют также развитие мозга и синаптическую пластичность. Участвуя в пластических процессах, лежащих в основе когнитивной деятельности, ЭК регулируют как кратковременную пластичность (вызванные деполяризацией подавление возбуждения (DSE) и торможения (DSI)) (Wilson, Nicoll, 2001), так и долговременные пластические процессы (долговременную синаптическую потенциацию (ДП) и долговременную синаптическую депрессию (ДД)) (Kano et al., 2009). В зависимости от активности нейронов, ЭК синтезируются и высвобождаются из постсинаптических клеток и, воздействуя на СВР, расположенные на терминалах аксонов тех же или близлежащих нейронов (Piomelli, 2003), снижают выброс различных

медиаторов (Wilson, Nicoll, 2002; Freund et al., 2003). Накоплены сведения, показывающие, что активация СВ1Р может снижать высвобождение ГАМК, глутамата, ацетилхолина, норадреналина, серотонина и холинестерина в гиппокампе, неокортексе, базальных ганглиях и мозжечке (Freund et al., 2003). Подавление выделения глутамата и ГАМК частично обеспечивает психоактивные эффекты каннабиноидов.

СВ1-рецепторы, экспрессируемые на астроцитах (Ramirez et al., 2005), играют решающую роль в глиально-нейрональных взаимодействиях, влияя на синаптическую передачу (Navarrete, Araque, 2010; Robin et al., 2018). Таким образом, ЭКС является вездесущим регулятором синаптической передачи в мозге, опосредующим многочисленные формы пластичности (Kano et al., 2009). Кроме этого, ЭК контролируют энергетический метаболизм нейронов, в частности, благодаря локализации СВ1Р на митохондриях (Bénard et al., 2012).

Необходимо подчеркнуть, что ЭК не хранятся в везикулах, а синтезируются и выделяются из постсинаптических нейронов “по требованию”, в ответ на различные сигналы, и после оказания своего действия очень быстро удаляются (Marsicano et al., 2003). Отправной точкой для их синтеза может быть сильная деполяризация клетки, вызывающая проникновение Ca^{2+} и значительное увеличение его внутриклеточной концентрации, а также активация фосфолипазы С через связанные с G-белком метаболитные рецепторы на нейронах (Freund et al., 2003). ЭК следует отличать от экзогенных каннабиноидов; к ним относятся уже упомянутые фитоканнабиноиды (ТГК и КБД) и синтетические каннабиноиды или агонисты СВР, например, JWH-133 и WIN55,212-2. Результаты исследований последних десятилетий показали, что эффекты экзоканнабиноидов опосредуются их действием на ЭК-систему (ЭКС).

В последние годы ЭКС рассматривают более широко, как *эндоканнабиноиды*, включающий медиаторы, биохимически связанные с ЭК, их рецепторами и метаболическими системами. Так, фермент FAAH может гидролизировать не только АЕА, но и другие эндогенные субстраты, действующие на иные рецепторы (включая рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR α), неканнабиноидные рецепторы, сопряженные с

G-белками (орфанные GPR119, GPR55) и TRPV1) (Di Marzo, 2018). Другой фермент, MAGL (гидролизующий 2-АГ) также может иметь в качестве субстратов отличные от 2-АГ 2-ацилглицеролы и другие моноацилглицеролы (Blankman et al., 2007), которые также действуют на рецепторы, отличные от CB1 и CB2, в том числе TRPV1 и GPR119 (Hansen et al., 2012). Кроме того, было обнаружено, что каннабиноиды активируют сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR в иммунных и неиммунных клетках (Giacoppo et al., 2017). Активация CB1P может модулировать различные клеточные сигнальные пути. В первую очередь, это ингибирование аденилатциклазного пути, ведущее к снижению уровня внутриклеточного цАМФ и ингибированию активности протеинкиназы А. Кроме этого, могут стимулироваться митоген-активируемые протеинкиназные пути (ERK, JNK и p38) (Puighermanal et al., 2009).

Литературные данные о влиянии каннабиноидных препаратов на когнитивные функции, осуществляемом главным образом посредством активации ЭК-системы через СВР (Mechoulam et al., 1963; Mechoulam, 1970; но см. Di Marzo et al., 2018), весьма противоречивы. В настоящем обзоре была предпринята попытка обобщить основную имеющуюся информацию (опубликованную за последние 30 лет) о роли (эндо)каннабиноидов в познавательных функциях нормального мозга и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА) и височная эпилепсия (ВЭ).

1. ВЛИЯНИЕ КАННАБИНОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОГО МОЗГА

Конопля содержит более 500 идентифицированных соединений, включая каннабиноиды, терпеноиды, флавоноиды и алкалоиды (Pellati et al., 2018); количество каннабиноидов насчитывает более 70 наименований (Elsohly, Slade, 2005). Анализ использования каннабиса (или марихуаны, получаемой из конопли) показывает, что его употребляет около 4% населения мира, а каждый десятый пользователь переходит к ежедневному его приему (Kroon et al., 2019). Из всех найденных в конопле каннабиноидов наиболее полно исследован ТГК; он обладает сильной аффинностью по отношению к СВ1- и СВ2-ре-

цепторам (Di Marzo et al., 2015) и, как следствие, может напрямую влиять на мозг (Varvel et al., 2005). Интенсивно изучаются также влияния КБД на когнитивные функции мозга. Обладая низкой связываемостью с СВР (Izzo et al., 2009) и слабым психотропным действием (Niesink, van Laar, 2013), КБД, по-видимому, имеет также другие молекулярные мишени в мозге; в частности, посредством активации неканнабиноидных рецепторов на глиальных клетках КБД может регулировать нейроглиальные взаимодействия (Garcia-Arencibia et al., 2007).

1.1. Воздействия каннабиноидов на познавательную деятельность человека

1.1.1. Влияние однократного употребления каннабиноидов (“острые” эффекты). Память при вербальном обучении. Эпизодическая память. Влияния каннабиноидов на память оцениваются с помощью задач, где испытуемым, после повторного показа списков слов (или цифр), необходимо немедленно или с определенной задержкой вспомнить их, а также отличить первоначально предъявленные слова (цифры) от вновь показанных (тест на распознавание). Обнаружено, что пероральный прием ТГК, независимо от дозы, на небольшие временные интервалы нарушал запоминание предъявляемых списков (Tinklenberg et al., 1970). В это же время в исследовании (Abel, 1971) были обнаружены важные факты, показавшие, что если информация предъявлялась до употребления ТГК, то ее отсроченное вспоминание и распознавание не изменялись по сравнению с плацебо; если же она предъявлялась после использования препарата, то выявлялось дозозависимое нарушение немедленного и особенно отсроченного вспоминания. Таким образом, в последнем случае ТГК нарушал кодирование информации, но не ее извлечение из памяти. Изучение эпизодической памяти у добровольцев, воздерживавшихся от приема марихуаны 3 нед, показало, что оральный прием ТГК ухудшает ее; при этом рабочая память оставалась сохранной. Эффект был отчетливым через 2 ч после приема препарата, когда его концентрация в плазме крови была максимальной, и исчезал через 24 или 48 ч. При приеме более высоких доз ТГК запоминание становилось невозможным (Curran et al., 2002).

Илан и соавт. (Plan et al., 2004) изучали эффекты курения марихуаны (1–5 сигарет в месяц) на эпизодическую память (распознавание слов) и рабочую память (решение пространственных задач). Выполнение простых и сложных задач производилось до и после курения; в это время у испытуемых регистрировали ЭЭГ и вызванные потенциалы при действии раздражителей, анализируя их компоненты P300, N100 и N400. Обнаружено, что после употребления ТГК снижалась точность исполнения сложных задач и уменьшались вызванные потенциалы; в то же время простые задачи решались успешно. ТГК также ослаблял тета-ритм при выполнении всех тестов (Plan et al., 2004). Принято считать, что мощность тета-ритма, связанного с обоими видами памяти (Buzsáki, 2002; 2006), а также амплитуда N100 и P300, отражают процессы кодирования информации у человека (Fonken et al., 2019). Исходя из этого можно полагать, что ТГК нарушает процесс кодирования. Таким образом, исследование Илан и соавт. (Plan et al., 2004) подтверждает более раннюю работу (Abel, 1971). В ранних работах также было выявлено, что ТГК вызывает “временную дезинтеграцию”, или “временной распад”, что проявлялось в трудности координировать и последовательно индексировать во времени свои воспоминания (Weil, Zinberg, 1969); это, как считали авторы, было вызвано нарушением *восприятия времени* и было связано с дефицитом оперативной памяти.

В 2006 г. Ranganathan и D’Souza, проделав анализ предшествующих работ по исследованию влияния однократного употребления каннабиса или ТГК на когнитивные способности человека, сделали вывод о противоречивости данных в этом отношении. Причинами противоречий, как предполагалось, являлись различные методологии, включая различие тестов, разные способы введения и дозы веществ, выборку испытуемых (часто небольшие размеры выборки), отсутствие достаточных контролей, последствия употребления других наркотических средств, толерантность или зависимость от марихуаны, а также возраст и пол испытуемых (Ranganathan, D’Souza, 2006).

Более поздние работы не менее противоречивы. В нескольких исследованиях было показано, что у случайных и постоянных потребителей каннабиса, а также у ранее не

употреблявших его людей ТГК дозозависимо нарушал эпизодическую и рабочую память, в том числе немедленное и отсроченное вербальное воспоминание (D’Souza et al., 2008), а также ассоциативное обучение и память (Ballard et al., 2012). В других работах не было выявлено влияния однократного приема ТГК на вербальную эпизодическую память (Hart et al., 2010; Sugarman et al., 2011). Не найдено влияния ТГК и на задержанное воспроизведение информации, запоминаемой с помощью дополнительных “ключей” (D’Souza et al., 2008).

Внимание и поисковая память; психомоторные функции. В нескольких работах отмечено нарушение внимания после введения малой и большой дозы ТГК (D’Souza et al., 2008; Ramaekers et al., 2011). Однако другие авторы показали отсутствие влияния ТГК на внимание (Sugarman et al., 2011). В исследовании (Hart et al., 2010) показано, что однократный прием ТГК ухудшает выполнение задачи на распознавание, что позволяет предполагать негативное воздействие каннабиса на поисковую память.

Недавние работы показали, что однократное употребление каннабиса, ТГК и JWH-018 (синтетический каннабиноид, СВ1Р-агонист) могут негативно влиять на когнитивные и психомоторные функции, в частности, они замедляли время реакции, нарушали внимание и память, вызывали спутанность сознания и деперсонализацию (Theunissen et al., 2019). Во многих работах, в частности, с использованием фМРТ, указывалось на различия эффектов ТГК на разных пользователей в зависимости от количества препарата (Harding et al., 2012), индивидуальных особенностей (Atakan et al., 2013) и применяемых тестов (Yanes, et al., 2018). Тем не менее проведенный Борганом в 2019 г. мета-анализ данных о влиянии ТГК на пространственную и непространственную память показал, что однократное использование ТГК в малых дозах (1.5–5 мг/кг) вызывает ухудшение непространственной памяти, а в высоких дозах (не ниже 67 мг/кг) вызывает также нарушение пространственной памяти (Borgan et al., 2019).

Другой основной фитоканнабиноид, КБД, может оказывать противоположное, по сравнению с ТГК, влияние на СВ1- и СВ2-рецепторы (Bhattacharyya et al., 2010), на нейрофункциональные корреляты когнитивных и

эмоциональных процессов у человека, демонстрировать нейропротективные свойства, а также снимать негативное влияние ТГК (Mechoulam et al., 2007; Fusar-Poli et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2010). Так, обнаружено, что люди, принимающие каннабис с низким содержанием КБД, после приема наркотика хуже исполняли задачи на немедленное и отсроченное вспоминание в тесте на эпизодическую память, чем субъекты, принимающие наркотик с высоким содержанием КБД (Morgan et al., 2010). Кроме того, лица, употребляющие каннабис как ежедневно, так и нерегулярно, и у которых выявлялся КБД (его содержание определялось по анализу волос), имели лучшие результаты в тесте на распознавание по сравнению с теми, у кого КБД не обнаруживался (Morgan et al., 2012). Разнонаправленные эффекты ТГК и КБД на нервные сети, возможно, объясняют противоречия в результатах о действии каннабиса.

1.1.2. Влияния многократного (хронического) употребления каннабиноидов. Хронические эффекты каннабиса исследуют, как правило, в период от 8 ч до нескольких недель и более с момента его последнего употребления. Литературные факты в этом аспекте также довольно противоречивы. Тестирование лиц в возрасте до 65 лет показало, что при приеме марихуаны у них мог наблюдаться когнитивный дефицит, тесно связанный, однако, только с возрастом и образованием, а не с самим ее употреблением (Lyketsos et al., 1999). В обзоре ранних работ по исследованию эффектов длительного приема каннабиса (Kalant, 2004) указывалось, что еще не накопилось данных, указывающих, что хроническое, даже интенсивное, употребление марихуаны вызывает длительный когнитивный дефицит у взрослых, хотя при острой интоксикации каннабисом нарушения легко обнаруживаются.

Вербальная эпизодическая память. Употребляющие каннабис подростки, считающиеся самой уязвимой популяцией, при воздержании от 12 ч до 21 дня перед тестированием, показали ухудшение немедленного (Harvey et al., 2007; Hanson et al., 2010; Solowij et al., 2011) и отложенного вспоминания (Harvey et al., 2007; Solowij et al., 2011), а также распознавания (Solowij et al., 2011). Степень ухудшения ассоциировалась с продолжительностью, количеством, частотой и возрастом начала употребления каннабиса (Solowij et al.,

2011); у “тяжелых” пользователей было также слабее выражено восстановление этих функций после воздержания (Hooper et al., 2014). Однако в другой работе не было обнаружено разницы в результатах теста на распознавание у регулярных и нерегулярных потребителей марихуаны (Harvey et al., 2007). Более того, при тестировании вербальной памяти у регулярных потребителей-подростков и молодых взрослых (16–25 лет) обнаружено, что при воздержании в течение 1–3 нед и в целом память у них лучше, чем у здоровых добровольцев; у них также улучшалась память в течение первой недели воздержания по сравнению с исходным уровнем. При этом влияния на внимание не обнаружено: оно возрастало одинаково по мере накопления опыта независимо от употребления марихуаны (Schuster et al., 2018). В исследовании, где применяли компьютеризированную нейрокогнитивную батарею тестов (Scott et al., 2017) у “легких” потребителей каннабиса (прием 1–2 раза в неделю или меньше), у подростков с 14 до 17 лет не было выявлено его влияния на память и другие когнитивные способности. Безотносительно к возрасту, среди “легких” пользователей обнаруживалось даже улучшение исполнительных функций и памяти на лица по сравнению с неупотребляющими каннабис людьми (Scott et al., 2017).

Взрослые потребители каннабиса при длительном воздержании демонстрировали ухудшение вспоминания (Wadsworth et al., 2006; Gonzalez et al., 2013), но сохраняли неизменной способность к распознаванию (Wadsworth et al., 2006). Другие авторы показали, что у потребителей каннабиса сохраняется как немедленное (Chang et al., 2006; Wadsworth et al., 2006), так и отложенное вспоминание (Chang et al., 2006).

Длительное (в течение 8 лет) изучение вербальной эпизодической памяти у молодых людей, до этого бывших потребителей, или у активно употребляющих каннабис, выявило, что у *бывших* потребителей за этот период (8 лет) улучшились показатели немедленного и отсроченного вспоминания, в то время как у легких и тяжелых *активных* пользователей они ухудшились (Tait et al., 2011). В более поздней работе было показано, что у молодых “тяжелых” активных потребителей каннабиса наблюдается ухудшение эпизодической памяти и функции принятия решений, но не тормозного контроля (Crane et al., 2013).

В недавнем исследовании (Laspada et al., 2019) изучали влияние употребления марихуаны и частоты ее приема на вербальное обучение и память в выборке молодых людей 21 года. Для оценки обучения и памяти использовали международный тест CogState. Испытуемые, принимающие марихуану в течение последнего года или предыдущих 30 дней, обнаружили значительное ухудшение при отложенном (но не немедленном) воспоминании. У активных пользователей также обнаружены отклонения при отложенном воспоминании и, кроме того, сниженная точность словесного обучения и памяти.

Внимание. В этом аспекте результаты исследований не менее разноречивы. По данным некоторых авторов, внимание заметно нарушалось у потребителей марихуаны подросткового возраста после 21 дня воздержания (Jacobsen et al., 2004; Medina et al., 2007; Hanson et al., 2010), а степень нарушения зависела от количества употребляемого наркотика в предшествующий период (Medina et al., 2007). В противоположность этому, другие авторы показали, что селективное и разделенное внимание оставалось интактным у подростков после 45 дней воздержания (Jacobsen et al., 2004). Взрослые потребители марихуаны, воздерживающиеся от нескольких часов до недели, продемонстрировали нарушения внимания и концентрации (Wadsworth et al., 2006; Hermann et al., 2007); однако в других исследованиях сообщалось об отсутствии таких нарушений (Chang et al., 2006; Grant et al., 2011).

Рабочая память. Во время выполнения сложной задачи, требующей активных манипуляций с предметами, подростки, ранее регулярно употребляющие каннабис и воздерживающиеся от его приема 3 и 13 дней, показали ухудшение памяти по сравнению с контролем (Hanson et al., 2010); однако при воздержании 8 дней и исполнении более простой задачи на сопоставление этого не наблюдалось (Jager et al., 2010). В специальной работе было показано, что нарушения в рабочей памяти выявляются среди подростков только в случае увеличения когнитивной нагрузки (Jacobsen et al., 2007). С другой стороны, степень дефицита рабочей памяти у подростков может быть связана с количеством употребляемого каннабиса (Harvey et al., 2007; Scott et al., 2017). После более длительного воздержания (28 дней) у подростков мог

обнаруживаться дефицит рабочей памяти (Jacobsen et al., 2004, 2007), но в других работах этого не выявлено (Hanson et al., 2010; Schweinsburg et al., 2010). У взрослых пользователей в этом случае рабочая память остается сохранной (Chang et al., 2006; Fisk, Montgomery, 2008; Grant et al., 2011). В исследовании, проводимом в течение 8 лет, рабочая память оставалась сохранной у взрослых недавно воздерживающихся потребителей и бывших пользователей (Tait et al., 2011), однако в другой работе обнаруживается отрицательная корреляция между частотой употребления каннабиса и рабочей памятью у воздерживающихся потребителей марихуаны (Wadsworth et al., 2006).

Не менее противоречивы результаты исследований влияний каннабиса на *абстрактное/логическое мышление и когнитивную гибкость*. При сравнении с контролем, ухудшение когнитивной гибкости отмечается у воздерживавшихся в течение 8 ч подростков, употребляющих каннабис (Lane et al., 2007), однако в другой работе в подобных условиях она оставалась интактной (Harvey et al., 2007); сохранная когнитивная гибкость наблюдалась у подростков и после 23 дней воздержания (Medina et al., 2007). Воздерживающиеся от употребления марихуаны взрослые потребители продемонстрировали нарушения когнитивной гибкости (Fontes et al., 2011; Grant et al., 2011), а также ухудшение планирования и логических рассуждений при как минимум 5-дневном воздержании (Montgomery et al., 2012). Кроме того, по сравнению с контролем, у принимающих наркотик в течение всей жизни потребителей при 15-дневном воздержании отмечается ухудшение логического мышления (Fernandez-Serrano et al., 2010).

Ассоциативное обучение. При воздержании от 12 до 24 ч у потребителей каннабиса не было нарушений ассоциативного обучения (Harvey et al., 2007; Jager et al., 2010). После длительных периодов воздержания (28 дней), у подростков наблюдался дефицит “исторической” (семантической) памяти (Medina et al., 2007), но была неповрежденной зрительно-пространственная память (Medina et al., 2007; Schweinsburg et al., 2010). Дефицит этого вида памяти обнаружен у воздерживающихся некоторое время взрослых потребителей каннабиса (Hermann et al., 2007; McHale, Hunt, 2008), но в других работах наблюдались ин-

тактное ассоциативное обучение и семантическая память (Chang et al., 2006; Wadsworth et al., 2006; Fisk, Montgomery, 2008).

Интересно, что при использовании фМРТ было обнаружено, что нерегулярное употребление синтетического аналога каннабиса, бидробинола (Bedrobinol, 13.5% ТГК), вызвало значительные функциональные и нейрометаболические изменения в стриатуме, которые отсутствовали у хронических потребителей (Mason et al., 2019). Предполагается, что это может объясняться нормализацией доступности СВ1Р, что показали исследования с применением ПЭТ (Hirvonen et al., 2012; D'Souza et al., 2016). Однако в недавнем мета-анализе исследований хронического влияния каннабиса на когнитивные функции у подростков и молодых взрослых (до 26 лет) было сделано заключение, что при частом или интенсивном его употреблении все же обнаруживается хотя и небольшое, но статистически значимое снижение познавательных способностей по сравнению с употребляющими наркотик людьми; при этом не было выявлено зависимости от возраста пользователей или периода приема каннабиса (Scott et al., 2018). Таблица 1 демонстрирует степень убедительности данных о влиянии каннабиноидов на когнитивные функции у потребителей каннабиса/ТГК в *максимальных дозах*.

В отдельных экспериментах применялись иные подходы в изучении влияний каннабиноидов на когнитивные функции у человека, такие как исследования корреляции между уровнем ЭК и познавательными способностями. Так, в работе (Fagundo et al., 2013) у здоровых людей была обнаружена положительная корреляция между концентрациями АЕА в плазме крови и когнитивной гибкостью/эффективностью принятия решений. Поскольку указанные познавательные способности зависят от префронтальной коры, полученные данные свидетельствуют о важном значении ЭК в этой структуре для регуляции когнитивной деятельности (Fagundo et al., 2013).

Влияния (эндо)каннабиноидов на познавательные функции, по-видимому, объясняются в основном модуляцией синаптического сигналинга в различных структурах мозга (Wilson, Nicoll, 2002; Freund et al., 2003), что ведет за собой изменения функционирования обширных нейронных сетей, а также вза-

имодействием с нейрохимическими процессами и модуляцией энергетического метаболизма нейронов в различных областях мозга (Bénard et al., 2012; Fagundo et al., 2013; Sagar, Gruber, 2019).

Таким образом, литература по влиянию каннабиса на когнитивные функции человека весьма противоречива. Одной из причин этого может быть большое количество присутствующих в конопле различных веществ. Хотя ТГК является основным психоактивным компонентом марихуаны, другие каннабиноиды могут изменять его фармакодинамику, не говоря уже об их собственном сложном фармакологическом профиле (Pacher et al., 2006); кроме того, сам ТГК оказывает на разных людей неодинаковое действие, что может объясняться различием интеллектуальных способностей и возрастом испытуемых, их историей употребления препарата и предшествующим опытом.

Учитывая неоднозначность фактов, полученных при изучении влияния каннабиноидов на когнитивные способности людей, для лучшего понимания поставленного вопроса необходимо рассмотреть результаты исследований на животных.

1.2. Влияния каннабиноидов на когнитивные функции у животных

1.2.1. Исследование когнитивных функций при прямом воздействии на СВ-рецепторы. В ряде работ на грызунах было обнаружено, что ЭК-система модулирует специфические аспекты обучения и памяти. Так, Terranova и соавт. (Terranova et al., 1996) показали, что SR141716 (римонабант, антагонист СВ1Р) дозозависимо улучшал выполнение задачи на социальное распознавание у крыс, а также ослаблял дефицит, проявляемый у старых мышей и крыс при выполнении той же задачи. В соответствии с этими данными, Reibaud и соавт. (Reibaud et al., 1999) выявили у нокаутных по СВ1Р мышей (–/–) улучшение показателей памяти на распознавание объектов, по сравнению с СВ1 (+/+) мышами дикого типа; а именно – у мышей без СВ1Р память сохранялась в течение как минимум 48 ч, в то время как у мышей дикого типа – в течение 24 ч. Однако эффекты улучшения памяти при блокаде СВ1Р не наблюдались при выполнении животными задач, где было необходимо участие оперативной (или рабочей)

Таблица 1. Суммарные данные о влиянии каннабиса/ТГК на когнитивные функции человека при использовании препаратов *в максимальных дозах***Table 1.** Summary data on the effect of cannabis/THC on human cognitive functions when using drugs *in maximum doses*

Когнитивные функции	Острые эффекты	Хронические эффекты	Основные источники
Обучение и память	Достаточно фактов о нарушении (не) вербального обучения и эпизодической памяти, но не других типов памяти	Достаточно фактов о нарушении обучения и памяти у регулярных активных пользователей, но не после воздержания	Ranganathan, D'Souza, 2006; Schoeler, Bhattacharyya, 2013.
Внимание	Достаточно фактов о нарушении внимания	Достаточно фактов о нарушении избирательного и разделенного внимания у активных пользователей, но не после воздержания. Доказательства (частичного) восстановления	Crean et al., 2011; Crane et al., 2013; Broyd et al., 2017.
Рабочая память	Противоречивые данные о нарушении рабочей памяти	Противоречивые данные о долговременном нарушении рабочей памяти	Ranganathan, D'Souza, 2006; Schoeler, Bhattacharyya, 2013.
Эмоциональная память	Недостаточное количество доказательств ухудшения распознавания эмоций, особенно негативных	Ограниченные сведения о нарушении идентификации и распознавания эмоций и о снижении активности в областях мозга, богатых СВ1Р у пользователей, но не после воздержания	Fusar-Poli et al., 2009; Bossong et al., 2013; Hindocha et al., 2015; Bayrakçı et al., 2015; Gruber et al., 2017.
Принятие решений	Недостаточное количество доказательств нарушения принятия решений	Ограниченные и противоречивые сведения о нарушении принятия решений	Crean et al., 2011; Crane et al., 2013; Broyd et al., 2017.
Тормозный контроль	Достаточное количество доказательств о нарушении подавления текущих реакций в задаче “стоп-сигнал”; противоречивые сведения относительно исполнения других задач	Ограниченные и противоречивые сведения о нарушениях тормозного контроля	Crean et al., 2011; Crane et al., 2013; Broyd et al., 2017.
Интеллект	Отсутствуют доказательства в поддержку или опровержение эффектов	Недостаточные и ограниченные доказательства снижения интеллекта	Fried et al., 2002; Meier et al., 2012; Rogeberg et al., 2013; Mokrysz et al., 2016.

памяти (Mallet, Beninger, 1998; Hampson, Deadwyler, 2000). Более того, при тестировании влияния блокатора СВ1Р римонабанта было выявлено, что он затруднял выполнение гиппокамп-зависимой задачи на различение совпадения/несовпадения предъявляемого предмета с образцом, при этом тест (предмет) подавался с задержкой 1–30 сек после образца (Horton et al., 2019). При обучении крыс в водном лабиринте Морриса, т.е. в тесте на пространственную память, эффекты улучшения памяти при блокаде СВ1Р также не наблюдались (Varvel et al., 2005). Тем не менее системное введение ТГК, WIN-2 и CP55,940 (СВР-агонистов) ухудшало рабочую память у крыс, повышая число ошибок при выполнении задачи выбора отсеков в 8-лучевом лабиринте и замедляя этот выбор. Интересно, что в отличие от перечисленных препаратов, анандамид, а также КБД не оказывали видимого действия на рабочую память (Lichtman et al., 1995, 1996). Авторы попытались объяснить механизм влияния экзоканнабиноидов на память, для чего внутригиппокампально инъецировали CP55,940 (синтетический каннабиноид, имитирующий действие ТГК); это дозозависимо снижало точность выполнения задачи. Результаты позволили авторам предположить, что влияния ТГК, WIN-2 и CP55,940 на рабочую память осуществляются через СВР в гиппокампе. В более позднем исследовании при введении ТГК было обнаружено нарушение памяти в двух задачах – на рабочую и на долговременную (референтную) память. При этом выявилась существенно большая чувствительность рабочей памяти к действию ТГК. Обнаруженные нарушения снимались введением СВ1Р-антагониста SR141716A.

Длительное (в течение 30 дней с перерывами) введение СВР-агониста WIN-2 (1 мг/кг) приводило к ухудшению когнитивных показателей у мышей в задаче распознавания нового объекта (Mouro et al., 2018); при этом посредством функционального имиджинга с использованием 2-дезоксиглюкозы (ПЭТ) обнаружено также его влияние на метаболизм мозга и функциональную связь между гиппокампом и префронтальной корой, между таламусом и префронтальной корой и между гиппокампом и периринальной корой, т.е. между структурами, участвующими в процессах памяти. Введение AM251, антагониста СВ1Р, снимало нарушения при выпол-

нении мышами этой задачи (Mouro et al., 2017).

Примечательно, что так же, как и у человека, эффекты каннабиноидов на когнитивные характеристики у животных изменяются в зависимости от возраста, при этом более сильные негативные эффекты наблюдаются в пубертатной фазе по сравнению со взрослой (Verrico et al., 2014; Murphy et al., 2017). Интересно, что совместное введение ТГК с КБД (3 мг/кг) предотвращало как когнитивные, так и поведенческие нарушения, вызванные ТГК у мышей-“подростков” (Murphy et al., 2017). В отличие от результатов работ на животных в пубертатной фазе, в исследованиях пространственной и непространственной памяти на взрослых грызунах не выявлено значительного влияния хронического введения ТГК на эти виды памяти (Vorgan et al., 2019). Более того, недавно было обнаружено, что у взрослых крыс в тесте на распознавание объектов острое и хроническое введение ТГК (в дозе 1.5 мг/кг, i.p., но не 0.75 и 3.0 мг/кг) улучшало когнитивные показатели при параллельном возрастании экспрессии даблкортина (белка, ассоциированного с микротрубочками), мозгового ростового фактора BDNF, а также нейрогенез в гиппокампе (Suliman et al., 2018). Таким образом, данная работа показала параллельное возрастание когнитивных функций и маркеров пластических процессов в мозге под действием ТГК. Итак, в тестах на распознавание объектов и пространственную память авторами получены противоположные результаты относительно влияний СВР-агонистов на когнитивные показатели в зависимости от возраста животных и дозы вводимых препаратов.

Интересно, что у стареющих животных выявлено улучшение когнитивных характеристик при воздействии ТГК (Bilkei-Gorzo et al., 2017). Авторы показали, что низкая доза ТГК (3 мг/кг в день в течение 28 дней) реверсировала возрастное снижение когнитивных функций у мышей в возрасте 12 и 18 мес при выполнении задачи на пространственную память в водном лабиринте Морриса. Этот эффект сопровождался усилением экспрессии синаптических маркерных белков и увеличением плотности шипиков в гиппокампе. Наблюдалось также восстановление паттернов транскрипционных генов в этой структуре. Обнаружено, что профили экспрессии этих генов у мышей с введением ТГК в возрасте

12 мес напоминали профили без ТКГ у животных в возрасте 2 мес. Транскрипционные эффекты ТКГ критически зависели от СВ1Р на глутаматергических нейронах, поскольку их ингибирование блокировало позитивные эффекты ТКГ. Авторы делают оптимистический вывод, что восстановление СВ1-сигналинга у пожилых людей может быть эффективной стратегией для лечения возрастных когнитивных нарушений (Bilkei-Gorzo et al., 2017).

Анализ литературных данных свидетельствует, что каннабиноиды могут различно модулировать формирование аверсивной памяти, зависящей от разных структур мозга, либо не влиять на нее. Так, системное введение WIN-2 в высоких дозах (2.5 и 5 мг/кг, i.p.) повреждало у крыс контекстуально обусловленную гиппокамп-зависимую аверсивную память, но не повреждало гиппокамп-независимую аверсивную память, где условным стимулом был звук, и которая требует участия миндалины. В обоих случаях безусловным стимулом было электрокожное раздражение, вызывающее страх и замирание при тестировании, производимом через 24 ч после пробы. СВ1Р-антагонисты SR141716А и SR147778 (1 мг/мг, i.p.) снимали влияние WIN-2 на гиппокамп-зависимую память (Pamplona, Takahashi, 2006). Эти результаты свидетельствуют, что при введении WIN-2 крысам селективно уязвимой оказалась гиппокамп-зависимая память, при этом ее нарушение осуществлялось посредством влияний на СВ1Р. Интересно, что в более ранней работе на мышах было обнаружено, что в ответ на тон, который ранее сопровождался электрокожным раздражением, в миндалине отмечалось возрастание уровней ЭК (Marsicano et al., 2002). Возможно, что модулирующее влияние выделяющихся ЭК на нейронные сети было причиной отсутствия нарушений памяти, формирующейся с участием миндалины.

Примечательно, что, хотя в некоторых ранних работах были получены свидетельства избирательного дефицита гиппокамп-зависимой памяти под влиянием каннабиноидных препаратов (Robbe, Buzsáki, 2009; Abush, Akirav, 2010), в недавней работе, при использовании СВР-агониста WIN-2 в низкой дозе (1 мг/кг), были получены другие результаты относительно его влияния на контекстуально обусловленную гиппокамп-зависимую аверсивную память у крыс (Ratano

et al., 2017). В этой работе выясняли, какой подтип рецепторов (СВ, PPAR α или TRPV1) опосредует влияние каннабиноидных препаратов на консолидацию аверсивной памяти страха. Блокаторы СВ1- и СВ2-рецепторов (SR141716 и SR144528 соответственно), а также блокаторы PPAR α - и TRPV1- рецепторов (GW6471 и капсазепин) сами по себе не выявили значимых изменений памяти, но они в разной степени ингибировали улучшение консолидации, вызываемой WIN-2 и URB597 (ингибитор FAAH). Анализ результатов позволил авторам прийти к выводу, что эффекты WIN-2 на консолидацию памяти были опосредованы преимущественно активацией СВ1Р, с вовлечением СВ2Р. В то же время URB597-индуцированное улучшение памяти зависело от активации не только СВР, но и активации PPAR α - и TRPV1- рецепторов (Ratano et al., 2017). Эти результаты способствуют пониманию механизмов консолидации памяти.

Кроме гиппокампа, критическим местом СВ1Р-зависимой модуляции реакций приобретенного страха, как обнаружено, является медиальная префронтальная кора (мПФК) (Laviolette et al., 2006; Tan et al., 2011; Kuhnert et al., 2013). Воздействие запахом, ранее связанным с электрокожным ударом, увеличивало залповую активность субпопуляции нейронов в мПФК (Laviolette et al., 2005). При введении в мПФК антагониста СВ1Р блокировалось приобретение реакции условного замирания, что ассоциировалось с нарушением как нейрональной залповой активности в этой области, так и ДП в синапсах афферентных волокон от базолатеральной миндалины к ПФК (Laviolette et al., 2006; Tan et al., 2011). Эти данные показывают, что передача сигналов посредством СВ1Р в синапсах миндалины-мПФК участвует в кодировании реакции страха при обонятельном обусловливании.

Что касается памяти без участия эмоционального компонента, была проверена роль ЭК-системы в гиппокамп-зависимом обучении, при выполнении задачи на долговременную (референтную) пространственную память у крыс. При использовании лабиринта Морриса и хронического (до 22–29 дней) введения относительно высокой дозы WIN-2 (2 мг/кг, i.p.) на разных группах мышей изучали его влияние на разные фазы памяти — обучение (с введением препарата перед тестом на рабочую память) и консолидацию

(после этого теста), при параллельной оценке экспрессии генов в гиппокампе и префронтальной коре. Обнаружены незначительные когнитивные нарушения только в кратковременной рабочей памяти, что препятствовало обучению; однако долговременная память (консолидация) не нарушалась. При этом в ПФК у животных, получивших WIN-2 до обучения, выявлено увеличение экспрессии DAGL- α , фермента синтеза 2-АГ, и снижение уровня фермента его деградации MAGL; в то же время мыши, которым введение осуществлялось после обучения, выявили противоположные изменения. Таким образом, незначительные когнитивные нарушения, вызванные введением WIN-2, могут быть связаны с возможным увеличением (выше нормы) концентрации 2-АГ в ПФК (Alarcon et al., 2020). Результаты этой работы подтверждают факты, полученные в ранних экспериментах.

Как известно, СВ1Р присутствуют не только на нейронах, но и на глиальных клетках мозга, в частности, астроцитах (Ramirez et al., 2005; Navarrete, Araque, 2010; Andrade-Talavera et al., 2016). Недавно было обнаружено, что у мутантных мышей с отсутствием СВ1-рецепторов на астроглиальных клетках (GFAP-SV1-KO) обнаружено нарушение памяти при распознавании новых объектов в L-лабиринте, а также снижение ДП в гиппокампальной системе связи CA3-CA1 *in vivo* и *in vitro* (Robin et al., 2018). Активация СВР введением агониста WIN-2 увеличивала внутриклеточный астроглиальный уровень Ca^{2+} и внеклеточный уровень коагониста синаптических NMDA-рецепторов, D-серина, в срезах гиппокампа. Соответственно, в экспериментах *in vivo* GFAP-SV1-KO-мыши демонстрировали более низкую занятость сайта связывания D-серина. Введение WIN-2 (5 мкМ) селективно повышало уровень D-серина; при этом полностью предотвращалось нарушение ДП и ухудшение памяти у мышей GFAP-SV1-KO. Таким образом, активация астроглиальных СВ1Р контролирует активность NMDA-рецепторов и гиппокампальную ДП посредством регуляции синаптического уровня сигнальной аминокислоты, D-серина. Эти данные демонстрируют новый механизм астроглиального контроля синаптической пластичности и памяти *in vivo* через D-серин-зависимую модуляцию NMDA-рецепторов. Таким образом, Робин и соавт. показали, что астроглиальные

СВ1Р в гиппокампе регулируют поступление D-серина к NMDA рецепторам, обеспечивая процесс, необходимый для индукции ДП и памяти при распознавании новых объектов (Robin et al., 2018).

Что касается роли активации СВ2-рецепторов в модуляции когнитивных функций, было обнаружено, что в тесте пассивного избегания введение мышам селективного СВ2Р-агониста JWH133 после обучения, консолидация памяти улучшалась (Garcia-Gutierrez et al., 2013; Kruk-Slomka, Biala, 2016), в то время как инъекция СВР-антагониста AM630 приводила к ухудшению ответов, связанных с памятью (Garcia-Gutierrez et al., 2013).

Особенно отчетливо важная роль ЭКС в когнитивных функциях выявлена в недавней работе (Busquets-Garcia, 2018), где использовалась новая модель обучения, так называемое *опосредованное* обучение (Bornstein et al., 2017). Типичной начальной поведенческой процедурой в этой модели является сенсорное прекондиционирование, где пары двух малозначимых стимулов (запахи, свет, тоны, вкусовые раздражители) сопровождаются классическим обусловливанием одного из них. В результате этих ассоциаций субъекты избегают или предпочитают стимул, никогда явно не сочетавшийся с условным раздражителем (Parkes, Westbrook, 2011; Wheeler et al., 2013). При сенсорном прекондиционировании происходят три разных последовательных процесса. Во-первых, между низкосигнальными стимулами во время прекондиционирования формируется случайная связь; во-вторых, во время фазы обусловливания прямая ассоциация с условным стимулом усиливает значение одного из первоначальных сигналов; наконец, предъявление субъекту какого-либо из первоначальных сигналов (непосредственно связанного с условным стимулом либо с ним не связанного) выявляет извлечение прямой и опосредованной памяти соответственно. Необходимо отметить, что поведение животных в живой природе чаще связано именно с опосредованным обучением, основанном на предшествующем опыте; это же касается и поведения людей (Wimmer, Shohamy, 2012; Bornstein et al., 2017). В исследовании (Busquets-Garcia, 2018), где применялась описанная модель опосредованного обучения, выявлено, что у СВ1R-нокаутных мышей (СВ1R-KO) нарушалось опосредованное обучение. В этом исследовании получены

также факты, показавшие, что активность холецистокинин-содержащих СВ1Р-экспрессирующих ГАМКергических нейронов гиппокампа играет решающую роль в опосредованном обучении. Авторы в итоге заключают, что тонкая регуляция ГАМКергических интернейронов гиппокампа посредством СВ1-рецепторов может объяснить, как человек и животные интегрируют и ассоциируют случайно встречающиеся различные сигналы низкой значимости, чтобы в результате у них появилось, казалось бы, необоснованное влечение или отвращение к конкретным объектам, местам или людям (Busquets-García, 2018). Таким образом, применение нестандартных стратегий в исследовании ЭКС может выявить ее конкретную роль в когнитивном поведении.

Неожиданные результаты были также получены в исследованиях (Hebert-Chatelain et al., 2016), где авторы обнаружили зависимость вызванного СВ-агонистами когнитивного дефицита от митохондриальных СВ1-рецепторов, присутствующих в мембранах или плазме митохондрий. В этой работе, где тестировалась гиппокамп-зависимая память, было показано, что синтетические каннабиноиды WIN-2 и HU210, введенные внутригиппокампально, вызывают острое нарушение памяти у мышей при распознавании новых объектов в двухлучевом лабиринте. Генетическое удаление митохондриальных СВ1-рецепторов в гиппокампальных нейронах предотвращало вызванное каннабиноидами нарушение (снижение) митохондриальной подвижности, синаптической передачи и формирования памяти. При этом нормализовались процессы дыхания и продукции АТФ в митохондриях. Таким образом, по данным этих авторов, биоэнергетические процессы, происходящие в митохондриях гиппокампальных клеток, являются субклеточными регуляторами когнитивных функций, опосредованных СВ1-рецепторами (Hebert-Chatelain et al., 2016).

Особым аспектом изучения влияний ЭК на когнитивные функции является исследование участия ЭК в угашении реакций при их неподкреплении, которое необходимо для способности игнорировать утратившие свою значимость воздействия и приобретать новые навыки. При использовании нокаутных СВ1 (–/–) мышей и мышей дикого типа СВ1 (+/+) было обнаружено, что, хотя на выполне-

ние нахождения фиксированной платформы не влияли различия в генотипе, они сказывались после усложнения задачи, в которой платформа перемещалась на противоположную сторону бассейна: мыши дикого типа легко запоминали новое местоположение платформы, а нокаутные животные не только продолжали возвращаться к предыдущему месту, но также обнаруживали значительный дефицит в запоминании нового положения (Varvel, Lichtman, 2002). В работе Сузуки и соавт. (Suzuki et al., 2004) использовали обучение мышей в лабиринте Морриса с фиксированной и удаляемой платформой и вводили антагонисты СВ1Р (SR141716) и L-типа потенциал-зависимых кальциевых каналов (нимодипин). Мыши должны были плавать 60 сек, и время, проведенное в каждом квадранте, фиксировалось. При этом изучали временную динамику преобразований памяти (усиление или изменение), наблюдаемую, как показано ранее, после ее извлечения (Przybylski, Sara, 1997; Anokhin et al., 2002; Муравьева, Анохин, 2006), а также механизмы этих преобразований. Было обнаружено, что два разнонаправленных процесса, происходящих после вспоминания, – реконсолидация и угашение следа памяти – имеют различные временные и биохимические признаки. В частности, выявлено, что блокада СВ1-сигналинга или L-типа потенциал-зависимых кальциевых каналов подавляла угашение, но не реконсолидацию (Suzuki et al., 2004). Приведенные экспериментальные данные были подтверждены в работах (Varvel, et al., 2005; Holter et al., 2005).

1.2.2. Исследование когнитивных функций при модуляции метаболизма ЭК. Поскольку прямые воздействия на СВ-рецепторы могут интерферировать с функционированием ЭКС, для альтернативной ее активации применяют препараты, которые *косвенно* повышают функциональность СВР путем ингибирования катаболизма ЭК (Di Marso, 2018). Основным АЕА-гидролизующим ферментом является гидролаза амидов жирных кислот (ФААН), в то время как моноацилглицерол-липаза (MAGL) является основной гидролазой для 2-АГ (для обзора см. Bedse, 2018; Di Marso, 2018). Исходя из этого, уровень АЕА может быть повышен и его действие будет пролонгировано введением URB597, JNJ-42165279 и других селективных ингибиторов ФААН; в то же время концентрация 2-АГ может быть

увеличена введением ингибиторов MAGL, таких как JZL184 или KML29. В работе (Mazzola et al., 2009) крыс обучали гиппокамп-зависимой задаче пассивного избегания и исследовали влияние URB597, ингибитора FAAH, а также WY14643, агониста PPAR α . Препараты вводили до или сразу после сеанса обучения (для оценки влияния на приобретение и консолидацию памяти соответственно) либо перед тестом, проводимым через 24 ч после сеанса обучения, чтобы выявить их влияние на извлечение памяти. URB597 (0.1–1.0 мг/кг), вводимый за 40 мин до обучения, значительно улучшал запоминание, увеличивая латентный период входа в темный отсек камеры через 24 ч после обучения. Существенное улучшение обучения вызывал также WY14643 (10–40 мг/кг), вводимый за 10 мин до обучения, при этом обнаруженное улучшение обучения блокировалось MK886, антагонистом PPAR α . Поскольку мишенью АЕА, кроме СВ1Р, является PPAR α , блокада фермента FAAH, приводящая к увеличению уровня АЕА, оказывала тот же эффект, что и введение агониста PPAR α , а именно улучшение обучения в задаче пассивного избегания. С другой стороны, влияния на консолидацию или на извлечение памяти при введении WY14643 не было выявлено (Mazzola et al., 2009). Эти результаты продемонстрировали новые механизмы улучшения обучения посредством активации PPAR α : либо непосредственно, путем введения агониста PPAR α , либо косвенно, посредством введения ингибитора FAAH.

В более поздней работе того же коллектива авторов (Busquets-García et al., 2011) исследовали роль эндоканнабиноидов АЕА и 2-АГ, а также рапамицина (для изучения mTOR сигналинга) в модуляции контекстуальной памяти и памяти при распознавании объектов в V-лабиринте (Panlab). Через 20 мин после однократных сеансов обучения вводили ингибиторы MAGL, JZL184 (8 мг/кг, i.p) и URB597 (0.3 и 1 мг/кг), а также ТКК (1 мг/кг) разным группам мышей; рапамицин инъецировали в течение 5 дней до обучения. Краткосрочную память тестировали через 3 ч после сеанса обучения, а долговременную память — через 24 ч. Эффект хронического введения URB597 и JZL184 на память оценивали в течение 6 дней. Авторы показали, что JZL184-опосредованное повышение содержания 2-АГ не изменяло консолидацию памяти и не влия-

ло на mTOR-сигналинг в гиппокампе; в то же время URB597-опосредованная модуляция АЕА, а также введение ТКК способствовали ее дефициту, который снимался римонабантом (т.е. через СВ1Р). Эффекты ингибиторов на консолидацию памяти сохранялись после хронического введения в течение 6 дней; при этом не выявлялась толерантность к действию URB597 (Busquets-García et al., 2011). Таким образом, обнаружена диссоциация в действии блокаторов, повышающих содержание разных ЭК, — 2-АГ (не изменяло консолидацию памяти) и АЕА (вызывало ее дефицит).

Однако в недавнем исследовании (Ratano et al., 2017) было убедительно показано, что консолидация аверсивной гиппокамп-зависимой памяти облегчается при повышении уровня АЕА введением URB597 посредством конкурентной активации СВ1- и СВ2-рецепторов. Годом позже эти авторы обнаружили, что консолидация памяти в задаче на избегание облегчается и при повышении содержания в мозге 2АГ, после системного введения JZL184 сразу после обучения (Ratano et al., 2018). В данном случае механизмом облегчения консолидации памяти была активация СВ2-рецепторов, а также предотвращение активации mTOR-сигнального пути в гиппокампе через СВ2Р-зависимый механизм. Итак, эти две работы (Ratano et al., 2017; 2018) показали роль как СВ1-, так и СВ2-рецепторов в консолидации памяти на модели запоминания негативного опыта, требующего включения тормозных механизмов. Таким образом, в последних работах получены не согласующиеся друг с другом результаты относительно влияния URB597-опосредованного повышения уровня АЕА на консолидацию памяти: отсутствие влияния (Mazzola et al., 2009), негативное воздействие (Busquets-García et al., 2011) и улучшение консолидации (Ratano et al., 2017). Эти работы также показали разное влияние JZL184-опосредованного повышения содержания 2-АГ на консолидацию памяти: отсутствие изменения (Busquets-García et al., 2011) или облегчение консолидации памяти (Ratano et al., 2018); при этом используемые дозы блокатора хотя и различались, но были близкими. Однако в этих работах не всегда производился контроль модуляции других биологически активных липидов при введении этого препарата; различие в их концентрации может быть причиной наблюдаемых несоответствий результа-

тов. В этой связи сообщалось, что облегчение обучения в задаче пассивного избегания под воздействием URB597 было опосредовано главным образом другим биологически активным липидом, олеоилэтаноламидом (ОЕА), влияющим на PPAR α , но не на СВР (Mazzola et al., 2009). Этот липид, как показано, играет важную роль в модуляции активности базолатеральной миндалины (Carronlongo et al., 2009); в связи с этим уровень АЕА в этой области мозга может модулироваться эмоциональными стимулами (Hill et al., 2010). Следует отметить, что результаты работ (Ratano et al., 2017, 2018), показывающие роль как СВ1-, так и СВ2-рецепторов в консолидации аверсивной памяти, подтверждают результаты более ранней работы (Kruk-Slomka, Biala, 2016).

В исследовании (Sokolic et al., 2011) изучали влияние каннабиноидных препаратов на когнитивную гибкость, где крысы решали задачу идти/не идти, а дискриминационными условными сигналами были разные запахи или звуки, при подкреплении правильного решения водой; для проверки когнитивной гибкости использовали “обратное” обучение — смену значения сигналов на противоположное. В этой работе вводили ТГК и URB597 (последний для усиления сигналинга АЕА). Интересно, что ТГК и URB597 нарушали исполнение задачи, где дискриминационными сигналами были звуки, но исполнение задачи с использованием запахов (имеющих большее значение для грызунов) не нарушалось. После введения антагониста СВ1Р римонабанта все имеющиеся нарушения снимались. Эти результаты демонстрируют, что активация ЭКС может изменять когнитивную гибкость, а также показывают особенную устойчивость обонятельной дискриминации к воздействию каннабиноидных препаратов.

Что касается другого подхода повышения уровня АЕА, посредством введения блокатора его обратного захвата, AM404, в исследовании (Abush, Akirav, 2010) изучали влияние этого блокатора на обучение в двух разных задачах, с участием эмоциональной памяти и без ее вовлечения. Показано, что AM404 облегчал формирование реакции избегания, основанной на страхе, а также усиливал ДД в гиппокампе. В то же время WIN-2, агонист СВР, и антагонист СВ1-рецепторов AM251 не влияли на формирование реакции избегания, но ухудшали обучение в лабиринте Мор-

риса, не вовлекающее эмоционального компонента и требующее участия пространственной памяти, а также снижали ДП в гиппокампе (Abush, Akirav, 2010). Это показало, что в зависимости от механизмов, обеспечивающих когнитивные процессы, влияния одних и тех же каннабиноидных препаратов могут быть противоположными.

В отношении использования ингибиторов катаболизма ЭК следует подчеркнуть, что, хотя первоначально считалось, что они действуют более избирательно, чем прямые агонисты СВР, в дальнейшем это не подтвердилось. Так, FAAH-ингибиторы повышают уровень не только АЕА, но и других липидных молекул, РЕА и ОЕА (все они относятся к большому семейству *N*-ацилэтаноламинов); эти молекулы демаскируют эффекты, опосредованные активированными PPAR α или TRPV1, на которые они действуют как агонисты. MAGL также не является селективной для эндоканнабиоида 2-АГ, она влияет и на уровень других моноацилглицеролов, к семейству которых относится 2-АГ; поэтому ее ингибирование не вызывает селективных изменений действия этого ЭК (для обзора см. Di Marzo, 2018).

Подводя итог о действии (эндо)каннабиноидов на когнитивные функции у животных, здесь так же, как и в отношении познавательных функций у людей, невозможно однозначно ответить на вопрос о том, положительно или отрицательно эти вещества влияют на эти функции. Данные, полученные многими авторами, указывают на негативное влияние (эндо)каннабиноидов на высшие процессы в мозге; другие исследователи утверждают обратное. Одной из причин таких противоречий может быть использование разных подходов и методов исследования, а также различных препаратов в разных дозах. Однако тщательный анализ фактов, полученных в экспериментах на животных, склоняет к положительному ответу на поставленный в названии статьи вопрос. Применение наиболее адекватных экспериментальных парадигм (например, использование опосредованного обучения (Busquets-García et al., 2018) или использование обонятельных сигналов, имеющих наибольшее значение для грызунов (Sokolic et al., 2011)), позволило продемонстрировать позитивные сдвиги как в обучении, так и в отношении пластических процессов под влиянием активации ЭКС.

Кроме того, при учете присутствия СВ1-рецепторов на астроглиальных клетках, в экспериментах была обнаружена их существенная роль в запоминании, а также в развитии ДП в гиппокампе (Robin et al., 2018). Использование теста, основанного на участии гиппокампа в контроле поведения, убедительно показало, что консолидация гиппокамп-зависимой памяти облегчается при повышении уровня АЕА посредством конкурентной активации СВ1- и СВ2-рецепторов (Ratano et al., 2017), а также при повышении содержания в мозге 2АГ, где выявлена решающая роль СВ2-рецепторов (Ratano et al., 2018).

2. РОЛЬ ЭК-СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

2.1. Модулирующая роль ЭК-системы при болезни Альцгеймера и на экспериментальных моделях БА

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма нейродегенеративных заболеваний, характеризующаяся необратимым снижением когнитивных функций. В настоящее время точная этиология БА не ясна. Генетические исследования (Van Cauwenberghe et al., 2015) выявили мутации в генах предшественника бета-амилоида (Аβ) APP и пресенилинов 1 и 2, ответственных за возникновение наследуемой БА. Существует тенденция рассматривать Аβ как триггеры формирования бляшек, тау-фосфорилирования и прогрессирования заболевания (Hardy, 2009; Querfurth, LaFerra, 2010).

В мозге БА пациентов ЭК-система претерпевает изменения, касающиеся уровней СВР, их эндогенных лигандов, а также экспрессии регуляторных ферментов (van der Stelt et al., 2006; Fernández-Ruiz et al., 2015). На ранней стадии развития болезни показана оверэкспрессия СВ1Р в гиппокампе и внутренних слоях фронтальной коры, которая затем, на поздних стадиях, снижается; эти события рассматриваются как включение протекторного механизма на синаптическом уровне при возникновении первых признаков БА (Manuel et al., 2014). В работе (Scuderi et al., 2011) выявлено, что введение бета-амилоида (Аβ1-42) повышало уровни эндогенных 2-АГ и РЕА, в то время как экзогенный РЕА ослаблял Аβ-индуцированную экспрессию про-

воспалительных молекул; этот эффект блокировался антагонистом РРАα.

К сожалению, все опробованные лекарственные средства, влияющие на выработку, клиренс и агрегацию Аβ, оказались клинически неэффективными. В частности, использование четырех ингибиторов фермента, осуществляющего образование Аβ из предшественника, в клинических условиях показало отсутствие положительных эффектов на разных, в том числе на ранних фазах развития БА (Panza, 2019). В отличие от этого, лечение с применением каннабиноидов, особенно КБД, представляется весьма перспективным. Как показано (Hampson et al., 1998), КБД выявляет антиоксидантные и нейропротекторные свойства, более мощные, чем таковые у аскорбата или токоферола (которые тоже действуют на NMDA рецепторы), и без сопутствующей токсичности. Впоследствии было показано, что КБД ингибировал образование бета-амилоидных бляшек, предотвращал производство свободного кислорода и перекисное окисление липидов в Аβ-стимулированных нейрональных РС12-клетках, а также ограничивал апоптоз нейронов благодаря уменьшению каспазы 3 и противодействию возрастанию внутриклеточного Ca²⁺. Кроме этого, КБД способствовал нейрогенезу после воздействия Аβ (Iuvone et al., 2004). На модели БА *in vivo* КБД оказывал противовоспалительное действие благодаря редукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и высвобождения интерлейкина IL-1b и ингибировал гиперфосфорилирование тау-белка в клетках РС12, являющееся одним из маркеров БА (Esposito et al., 2006). При инъекции грызунам ингибитора транспорта ЭК (VDM-11), повышающего содержание ЭК в мозге, снижалась токсичность вводимого в неокортекс Аβ (van der Stelt et al., 2006). В свою очередь, ТГК конкурентно ингибировал ацетилхолинэстеразу, способствуя повышению уровня ацетилхолина, и предотвращал возрастание уровня и агрегацию Аβ (Eubanks et al., 2006).

В клиническом исследовании (Jung et al., 2012) проводили когнитивное тестирование и затем анализ посмертных образцов головного мозга, взятых от пациентов с БА и контрольных субъектов. Оказалось, что ткань среднефронтального и височного отделов неокортекса у пациентов с БА содержит значительно более низкие уровни АЕА и его предшествен-

ника NArPE по сравнению с контролем. У пациентов с БА были также обнаружены статистически детектируемые положительные корреляции между содержанием АЕА в средне-фронтальной коре и скоростью обработки информации, а также содержанием АЕА в височной коре и языковыми способностями. Кроме того, уровни АЕА и NArPE в средне-фронтальной коре субъектов с БА обнаружили обратную корреляцию с уровнем А β 42. Таким образом, А β 42-зависимое нарушение мобилизации АЕА в мозге может вызывать когнитивные дисфункции при БА, и, напротив, уровень АЕА в неокортексе положительно коррелирует с когнитивными способностями (Jung et al., 2012). В другой клинической работе (Altamura et al., 2015) проводили обследование пациентов с БА, выявивших повышение уровня 2-АГ в плазме крови. При тестировании у них памяти выявили, что уровень 2-АГ коррелировал с показателями эпизодической долговременной (вербальной) памяти и селективного внимания. Предполагается, что повышение уровня 2-АГ является защитным механизмом, препятствующим нейродегенерации. Кроме этого, специальные наблюдения описывают сверхэкспрессию СВ1Р как защитный механизм на разных стадиях развития заболевания (Bedse et al., 2014).

Исследования на индуцированной введением А β 25-35 модели БА показали, что инъекция крысам WIN-2 предотвращала А β -вызванную активацию микроглии, когнитивные нарушения в обучении пространственной задаче и гибель нейронов (Ramirez et al., 2005). Показано, что нейропротекторный эффект активации СВ1Р обеспечивается различными механизмами: ингибированием высвобождения глутамата, кальция, цитокинов, фактора некроза опухоли альфа и iNOS, блокированием потенциал-зависимого кальциевого канала, а также клиренсом А β (Aso, Ferrer, 2014; Bedse et al., 2015). Кроме того, сообщалось, что агонисты СВ1Р снижают токсичность А β , восстанавливая электрофизиологические свойства пирамидных нейронов СА1 гиппокампа, уменьшая гиперфосфорилирование тау и воспалительный ответ, и обращая вспять поведенческие изменения у крыс (Ramirez et al., 2006; Esposito et al., 2006; Aso et al., 2012). На модели спорадической формы БА у крыс (i.v.c. инъекция стрептозотоцина) выявлены когнитивные нарушения, которые устраня-

лись введением АСЕА, агониста СВ1Р. При исследовании предполагаемого защитного эффекта АСЕА обнаружено, что этот агонист повышал уровни анти-апоптотических белков Bcl-2 (Crunfli et al., 2019).

Показано также, что активация СВ2Р противодействует нейротоксичности, индуцированной А β (Ramirez et al., 2005; van der Stelt et al., 2006; Martin-Moreno et al., 2012; Aso et al., 2013), главным образом, через модуляцию активированной микроглии. Оральное введение JWH133, селективного агониста СВ2Р в течение 4 мес предотвращало нарушение памяти у мышей на модели БА, при этом нормализовался церебральный метаболизм глюкозы, измеряемый посредством ПЭТ; кроме того, это противодействовало активации микроглии (Martin-Moreno et al., 2012).

Эксперименты на APP/PS1-модели БА у мышей показали, что КБД смягчал когнитивные нарушения, препятствуя развитию дефицита социального распознавания (Cheng et al., 2014). Наблюдалось также, что КБД и ТГК способствовали сохранению памяти и снижению астроглиоза и воспаления у APP/PS1 мышей (Aso et al., 2015).

В работе (Su et al., 2016) исследовали защитные эффекты СВР-агониста WIN-2 и URB597, ингибитора FAAH, на когнитивные нарушения у крыс, вызванные хронической церебральной гипоперфузией, которая считается одной из причин возникновения БА (Hasumi et al., 2007). В этом исследовании обучение и память оценивали с помощью водного лабиринта Морриса. Посредством вестерн-блоттинга определяли экспрессию белка MAP-2, синаптофизина, СВ1Р, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также PI3K/АКТ. Введение WIN-2 и URB597 улучшало способность к обучению и памяти; эти эффекты снимались введением LY294002, ингибитора PI3K/АКТ. Более того, WIN-2 и URB597 компенсировали снижение экспрессии MAP-2 и синаптофизина, вызываемое церебральной гипоперфузией, и стимулировали экспрессию BDNF и СВ1Р. Полученные данные позволили предположить, что WIN-2 и URB597 ингибировали когнитивные нарушения через путь PI3K/АКТ (Su et al., 2016).

В недавнем систематическом обзоре были показаны безопасность и эффективность каннабиноидов (дронабинола, набилона, ТГК) при их оральном приеме для лечения

психоневрологических симптомов при БА (Hillen et al., 2019).

Таким образом, приведенные факты указывают, во-первых, на участие ЭКС в развитии в мозге изменений, свойственных БА, в частности, свидетельствуют о протекторной роли ее активации на ранних стадиях развития этих изменений. Во-вторых, отчетливо видна перспективность использования активации ЭКС в лечении этого заболевания, на что указывают как клинические, так и экспериментальные данные.

2.2. Модулирующая роль ЭК-системы при височной эпилепсии и на экспериментальных моделях ВЭ

Височная эпилепсия (ВЭ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм фокальной эпилепсии, характеризующейся повторяющимися спонтанными судорогами, склерозом гиппокампа и когнитивным дефицитом (Xu et al., 2013; Suleymanova et al., 2019). Эпилептический очаг при ВЭ локализуется в медиальных височных структурах, чаще всего в гиппокампе или миндалине, или в обеих структурах (de Curtis et al., 2012). Клинические наблюдения показали снижение функций ЭКС в мозге больных с диагнозом ВЭ. В частности, у пациентов уровень экспрессии DAGL- α , фермента синтеза 2-АГ, значительно снижен в гиппокампе с признаками склероза (Ludanyi et al., 2008), а уровень анандамида в цереброспинальной жидкости меньше, чем в норме (Romigi et al., 2010). Обнаружено также снижение плотности СВ1-рецепторов на терминалях глутаматергических аксонов в гиппокампе пациентов с ВЭ; наблюдалось и снижение уровня СВ1 мРНК (Ludanyi et al., 2008). Однако контролирующая способность ЭКС в эпилептическом мозге полностью не утрачивается. Так, в склеротическом гиппокампе при эпилепсии у человека выявлялось повышение плотности СВ1-иммунореактивных ГАМКергических волокон в молекулярном слое зубчатой извилины. Это свидетельствует о спрутировании СВ1-экспрессирующих аксонов тормозных клеток в гиппокампе или на возрастание уровня СВ1-рецепторов на них (Magloczky et al., 2010), что может рассматриваться как адаптивная реакция (Magloczky, Freund, 2005). Таким образом, изменения ЭК-сигнализации в мозге могут быть либо одной из

причин развития эпилептического очага, либо, напротив, быть следствием развития патологии; возможно, что эти механизмы начинают функционировать в зависимости от стадии развития болезни (Goffin et al., 2011). Есть данные, свидетельствующие в пользу того, что сначала нарушение функционирования ЭКС вызывается развитием судорожного фокуса; в дальнейшем возникающие молекулярные изменения снижают судорожный порог и таким образом оказывают проконвульсантное действие. Так, при мониторинге СВ1Р у больных ВЭ посредством ПЭТ, выявилось, что большинство их локализовалось на ГАМКергических бутонах, что приводило к угнетению тормозных механизмов (Goffin et al., 2011). Вследствие этого, а также из-за снижения плотности СВ1-рецепторов на терминалях глутаматергических аксонов (Ludanyi et al., 2008), происходит возрастание эффективности возбуждающей синаптической передачи, гиперактивация нейронов и накопление внутриклеточного Ca^{2+} до патологического уровня (Hardingham, Bading, 2010). В этих условиях ЭКС способна детектировать и останавливать судороги (Krook-Magnuson et al., 2013). В подтверждение этого было выявлено, что при генерации эпи-активности в гиппокампе значительно повышается уровень ЭК (Marsicano et al., 2003; Wallace et al., 2003). Показано также, что при введении эксайтотоксина каиновой кислоты немедленно (через 20 мин), еще до возникновения судорог, возрастает уровень АЕА в гиппокампе, что приводит к значительному снижению интенсивности судорожной активности (Marsicano et al., 2003).

Роль ЭКС в контроле возбудимости нейронных сетей указывает на перспективность применения каннабиноидной терапии в лечении эпилепсии (Monogy et al., 2015). Препараты, содержащие каннабидиол, дают положительные результаты, в основном при его оральном приеме (Dos Santos et al., 2015). Высокоочищенная форма каннабидиола, препарат Epidiolex®, доказал свою безопасность и эффективность при использовании в дозах 5–20 мг/кг/день в различных трудноизлечимых эпилепсиях, как в преclinical исследованиях, так и в фазе III клинического испытания, в том числе при судорогах, сопровождающих другие заболевания (Devinsky et al., 2017, 2018). Примечательно, что у детей выявлена эффективность лечения фармако-

логически рефрактерной эпилепсии посредством применения КБД (Tzadok, et al., 2016).

В экспериментах на животных были получены факты, демонстрирующие антиконвульсантное и нейропротекторное действие каннабиноидных препаратов в развитии острой судорожной активности (Wallace et al., 2003; Шубина, Кичигина, 2011; Шубина, 2015; Shubina et al., 2015; Malkov et al., 2018), а также в развитии хронических нарушений на моделях височной эпилепсии (Suleymanova et al., 2016). Недавно было показано, что субхроническое системное введение РЕА, эндогенного аналога АЕА, значительно снижает интенсивность судорог, оказывает нейропротекторное действие, а также вызывает модуляцию ЭК в плазме крови и гиппокампе на каиновой модели ВЭ у мышей (Post et al., 2018).

Блокаторы инактивации ЭК (AM404 и URB597), повышающие уровень и пролонгирующие действие ЭК в мозге, значительно ослабляли эпилептический статус, снижая его поведенческие проявления, а также длительность судорог (Shubina et al., 2015). Кроме того, использование данных модуляторов приводило к ослаблению патологических проявлений в хронической каиновой модели ВЭ: снижению или устранению нарушений электрической активности, повреждений и гибели клеток и реорганизации нейрональных сетей гиппокампа (Shubina et al., 2017; Mikheeva et al., 2017). При возникновении эпи-активности усиление ЭК-сигналинга способно останавливать судороги, в связи с чем его рассматривают в качестве синаптического “прерывателя сети” (“circuit breaker”) (Katona, Freund, 2008). При этом было показано, что таким свойством обладают СВР на глутаматергических нейронах переднего мозга (Marsicano et al., 2003). В этой работе также выявлено, что мыши, лишённые рецепторов СВ1 на глутаматергических нейронах переднего мозга, более восприимчивы к судорогам и нейротоксическим эффектам каиновой кислоты в гиппокампе.

Центральным протекторным механизмом, в котором участвует ЭК при развитии судорожной патологии, является быстрая СВ1-рецептор-зависимая гиперполяризация мембраны, главным образом путем повышения калиевой и снижения кальциевой проводимостей (Howlett, 2002). Кроме этого, в защитной функции СВ1Р существенную роль игра-

ет активация генов раннего ответа (c-fos, c-jun, zif268) и киназ, регулируемых внешними сигналами (ERKs), а также нейротрофические факторы (Marsicano et al., 2003; Khaspekov et al., 2004). Что касается влияния активации ЭК на когнитивный дефицит при ВЭ (Xu et al., 2013; Suleymanova et al., 2019), в этом аспекте получены пока немногочисленные данные. Сулейманова и соавт. показали, что введение WIN-2 нормализовало эмоциональное поведение на приподнятом лабиринте, нарушенное после эпилептического статуса и последующих спонтанных судорог, а также сокращало гибель нейронов в гиппокампе. Однако улучшения поведения в открытом поле и пространственной памяти, нарушенных судорожной активностью, не было обнаружено (Suleymanova et al., 2019). В другом исследовании показано, что URB597, ингибитор FAAH (фермента, расщепляющего АЕА), восстанавливало ДП в синапсах перфорирующего пути, идущего к гранулярным клеткам зубчатой фации, сниженную судорожными приступами (Colangeli et al., 2017). Эти данные свидетельствуют о том, что повышение уровня ЭК, а не общая активация СВ1Р может представлять потенциальную стратегию для разработки нового класса препаратов для лечения как судорожной патологии, так и сопутствующих нарушений когнитивных функций, связанных с эпилепсией.

Таким образом, изменения функционирования ЭК-системы и развитие ВЭ причинно связаны друг с другом. Показано, что нарушения, возникающие в эпилептическом мозге, приводят к активации ЭК (Marsicano et al., 2003; Katona, Freund, 2008), что указывает на ее адаптивную роль в эпилептическом мозге. Эксперименты на животных, проведенные в последние годы, показали протекторную роль ЭК в развитии патологических изменений при ВЭ. Пока накоплено слишком мало данных о способности ЭК модулировать когнитивные функции при судорожной патологии; обнадеживающие в этом аспекте данные получены при изучении нарушенных пластических свойств гиппокампальных нейронов, способных к восстановлению при повышении уровня ЭК (Colangeli et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы о влиянии (эндо)каннабиноидов на когнитивные процессы показал наличие противоречий в результатах, полученных разными авторами. Отсутствие единого мнения в этом аспекте объясняется многими факторами, начиная от использования разных доз препаратов и заканчивая различиями в состоянии организма испытуемых и их индивидуальных особенностей. При решении данной проблемы необходимо принять во внимание, что действие эндогенных каннабиноидов (ЭК) направлено, прежде всего, на поддержание клеточного гомеостаза; они выделяются по требованию мозга строго в определенных его сайтах и в ограниченные временные интервалы. Поэтому их действие может отличаться от такового экзогенных препаратов, неселективно влияющих на СВР независимо от потребностей организма и вносящих изменения в функционирование ЭКС. Кроме того, существование многих других медиаторов, химически связанных с ЭК, но имеющих другие мишени в мозге, усложняет определение специфической роли ЭКС в когнитивных функциях. Необходимо в связи с этим учитывать, что каннабиноиды, кроме активации ЭК-системы, воздействуют и на другие сигнальные пути. Это сильно затрудняет понимание истинного характера влияний экзогенных каннабиноидов на познавательную деятельность.

Важно принимать во внимание и то, что влияния одних и тех же веществ на когнитивные процессы могут быть разными в зависимости от механизмов, вовлеченных в познавательные функции (в частности, с участием эмоционального компонента или без такового; при прямом или опосредованном обучении). Таким образом, эти воздействия не должны рассматриваться исключительно в плане ухудшения или улучшения когнитивных функций, но ассоциироваться с экспериментальной парадигмой и, в зависимости от этого, с вовлекаемыми механизмами мозговой активности. Тщательный анализ фактов, полученных в экспериментах на животных, позволяет заключить, что при использовании наиболее адекватных подходов и методов выявляется необходимость участия ЭКС в познавательных процессах.

Анализ клинических данных о влиянии активации ЭКС при нейродегенеративных

заболеваниях, а также экспериментальных данных, полученных на моделях таких заболеваний у животных, в большинстве случаев указывает на позитивную роль ЭК в работе мозга, в частности, в его когнитивных функциях. Основным свойством нейронов в мозге пациентов с БА и ВЭ является гипервозбудимость, поэтому стимуляция ЭКС, контролирующей клеточное возбуждение, является перспективным подходом в их терапии. Протекторная роль ЭК отчетливо проявляется при развитии нейродегенераций, особенно на ранних стадиях патологических изменений, что указывает на существенную роль ЭК-системы в активации защитных механизмов мозга.

Вместе с тем проведенный обзор литературы свидетельствует о необходимости дальнейших исследований в этом направлении, с применением современных подходов (фМРТ, ПЭТ, магнитоэнцефалографии, опто- и хемогенетических методов). Это необходимо как для полного понимания роли эндоканнабиноидной системы в когнитивной деятельности мозга, так и в целях безопасности использования каннабиноидных препаратов в терапии нейродегенеративных заболеваний.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-11-00001; проект, получивший поддержку РФФИ № 19-115-50094.

Автор благодарит Шубину Любовь Владимировну за обсуждение фактов, приведенных в статье.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лемак М.С., Балабан П.М.* Эндогенная каннабиноидная система в ЦНС позвоночных и беспозвоночных животных. В сб. Труды научной сессии НИЯУ МИФИ. 2010. 2: 172–191.
- Муравьева Е.В., Анохин К.В.* Роль синтеза белка в реконсолидации памяти в различные периоды времени после обуславливания страхом у мышей. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (2): 1–8.
- Хаспеков Л.Г., Бобров М.Ю.* Эндогенная каннабиноидная система и ее защитная роль при ишемическом и цитотоксическом повреждении нейронов головного мозга. Нейрохимия. 2006. 23: 85–105.

- Шубина Л.В.* Модуляция судорожной активности эндогенными каннабиноидами в модели височной эпилепсии. Дисс. на соискание степени канд. биологич. наук. Пущино, 2015.
- Шубина Л.В., Кичигина В.Ф.* Протекторное влияние агониста CB1-рецепторов WIN55,212-2 при развитии судорожной активности в мозге на моделях височной эпилепсии. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. 61: 1–8.
- Abel E.L.* (1971) Marijuana and memory: acquisition or retrieval? *Science* 173: 1038–1040.
- Abuhasira R., Schleider L.B., Mechoulam R., Novack V.* Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 49: 44–50.
- Abush H., Akirav I.* Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity. *Hippocampus.* 2010. 20: 1126–1138.
- Abush H., Akirav I.* Short-and long-term cognitive effects of chronic cannabinoids administration in late-adolescence rats. *PLoS One.* 2012. 7: e3173–3171.
- Alexander S.P.* Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016. 64: 157–166.
- Altamura C., Ventriglia M., Martini M.G., Montesano D., Errante Y., Piscitelli F., Scarscia F., Quattrocchi C., Palazzo P., Seccia S., Vernieri F., Di Marzo V.* Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J. Alzheimers Dis.* 46. 497–506 (2015).
- Andrade-Talavera Y., Duque-Feria P., Paulsen O., Rodriguez-Moreno A.* Presynaptic Spike Timing-Dependent Long-Term Depression in the Mouse Hippocampus. *Cereb. Cortex.* 2016. 26 (8): 3637–3654.
- Anokhin K.V., Tiunova A.A., Rose S.P.* Reminder effects – reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *Eur. J. Neurosci.* 2002. 15: 1759–1765.
- Atwood B.K., Huffman J., Straiker A., Mackie K.* JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br. J. Pharmacol.* 2010. 160: 585–593.
- Aso E., Juvis S., Maldonado R., Ferrer I.* CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates Alzheimer-like phenotype in A β PP/PS1 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2013. 35. 847–858.
- Aso E., Palomer E., Juves S., Maldonado R., Munoz F.J., Ferrer I.* CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of Abeta PP/PS1 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2012. 30: 439–459.
- Aso E., Ferrer I.* Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: Moving toward the clinic. *Front. Pharmacol.* 2014. 5: 37.
- Aso E., Sánchez-Pla A., Vegas-Lozano E., Maldonado R., Ferrer I.* Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in ABPP/PS1 mice. *J. Alzheimers Dis.* 2015. 43. 977–991.
- Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P., Martin-Santos R., Crippa J.A., Borgwardt S.J., Fusar-Poli P., Seal M., Sallis H., Stahl D., Zuardi A.W., Rubia K., McGuire P.* Cannabis affects people differently: intersubject variation in the psychotogenic effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. *Psychol. Med.* 2013. 43: 1255–1267.
- Aymerich M.S., Asod E., Abellanasa M.A., Tolonf R.M., Ramose J.A., Ferrer I., Romero J., Fernandez-Ruiz J.* Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. *Biochem. Pharmacol.* 2018. 157: 67–84.
- Axmacher N., Henseler M.M., Jensen O., Weinreich I., Elger C.E., Fell J.* Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2010. 107: 3228–3233.
- Ballard M.E., Gallo D.A., de Wit H.* Psychoactive drugs and false memory: comparison of dextroamphetamine and delta-9-tetrahydrocannabinol on false recognition. *Psychopharmacology.* 2012. 219: 15–24.
- Basavarajappa B.S., Shivakumar M., Joshi V., Subbanna S.* Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J. Neurochem.* 2017. 142: 624–648.
- Batalla A., Crippa J.A., Busatto G.F., Guimaraes F.S., Zuardi A.W., Valverde O., Atakan Z., McGuire P.K., Bhattacharyya S., Martin-Santos R.* Neuroimaging Studies of Acute Effects of THC and CBD in Humans and Animals: a Systematic Review. *Current Pharmaceutical. Design.* 2014. 20: 2168–2185.
- Batista L.A., Gobira P.H., Viana T.G., Aguiar D.C., Moreira F.A.* Inhibition of endocannabinoid neuronal uptake and hydrolysis as strategies for developing anxiolytic drugs. *Behav. Pharmacol.* 2014. 25: 425–433.
- Battisti R.A., Roodenrys S., Johnstone S.J., Respondek C., Hermens D.F., Solowij N.* Chronic use of cannabis

- and poor neural efficiency in verbal memory ability. *Psychopharmacology*. 2010. 209: 319–330.
- Bayrakçı A., Sert E., Zorlu N., Erol A., Sariçizcek A., Mete L. Facial emotion recognition deficits in abstinent cannabis dependent patients. *Compr. Psychiatry*. 2015. 58: 160–164.
- Bedse G., Romano A., Cianci S., Lavecchia A.M., Lorenzo P., Elphick M.R., Laferla F.M., Vendemiale G., Grillo C., Altieri F., Cassano T., Gaetani S. Altered expression of the CB1 cannabinoid receptor in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014. 40: 701–712.
- Bedse G., Bluett R.J., Patrick T.A., Romness N.K., Gaulden A.D., Kingsley P.J., Plath N., Marnett L.J., Patel S. Therapeutic endocannabinoid augmentation for mood and anxiety disorders: comparative profiling of FAAH, MAGL and dual inhibitors. *Transl. Psychiatry*. 2018. 8: 92.
- Bedse G., Romano A., Lavecchia A.M., Cassano T., Gaetani S. The role of endocannabinoid signaling in the molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis*. 2015. 43: 1115–1136.
- Bénard G., Massa F., Puente N., Lourenco J., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Matias I., Delamarre A., Metna-Laurent M., Cannich A., Hebert-Chatelain E., Mulle C., Ortega-Gutierrez S., Martin-Fontecha M., Klugmann M., Guggenhuber S., Lutz B., Gertsch J., Chaouloff F., Lopez-Rodriguez M.L., Grandes P., Rossignol R., Marsicano G. Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat. Neurosci*. 2012. 15: 558–564.
- Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T., Nosarti C., O'carroll C.M., Seal M., Allen P., Mehta M.A., Stone J.M., Tunstall N., Giampietro V., Kapur S., Murray R.M., Zuardi A.W., Crippa J.A., Atakan Z., McGuire P.K. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010. 35: 764–774.
- Bilel S., Tirri M., Arfu R., Stopponi S., Soverchia L., Ciccocioppo R., Frisoni P., Strano-Rossi S., Miliano C., De-Giorgio F., Serpelloni G., Fantinati A., De Luca M.A., Neri M., Marti M. Pharmacological and Behavioral Effects of the Synthetic Cannabinoid AKB48 in Rats. *Front. Neurosci*. 2019. 13: 1163.
- Bilkei-Gorzo A., Albayram O., Draffehn A., Michel K., Piyanova A., Oppenheimer H., Dvir-Ginzberg M., Rácz I., Ulas T., Imbeault S., Bab I., Schultze J.L., Zimmer A. A chronic low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat. Med*. 2017. 23: 782–787.
- Bisogno T., Howell F., Williams G., Minassi A., Cascio M.G., Ligresti A., Matias I., Schiano-Moriello A., Paul P., Williams E.J., Gangadharan U., Hobbs C., Di Marzo V., Doherty P. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J. Cell Biol*. 2003.163: 463–468.
- Blankman J.L., Simon G.M., Cravatt B.F. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem. Biol*. 2007.14: 1347–1356.
- Bloomfield M.A.P., Hindocha C., Green S.F., Wall M.B., Lees R., Petrilli K., Costello H., Ogunbiyi M.O., Bossong M.G., Freeman T.P. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacol. Ther*. 2019.195: 132–161.
- Boggio P.S., Zaghi S., Villani A.B., Fecteau S., Pascual-Leone A., Fregni F. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and Alcohol Dependence*. 2010. 112: 220–225.
- Bolla K.I., Brown K., Eldreth D., Tate K., Cadet J.L. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002. 59: 1337–1343.
- Borgan F., Beck K., Butler E., McCutcheon R., Veronese M., Vernon A., Howes O.D. The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019. 236: 3257–3270.
- Bossong M.G., Jager G., van Hell H.H., Zuurman L., Jansma J.M., Mehta M.A., van Gerven J.M., Kahn R.S., Ramsey N.F. Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol administration on human encoding and recall memory function: a pharmacological fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2012. 24: 588–599.
- Bossong M.G., van Hell H.H., Jager G., Kahn R.S., Ramsey N.F., Jansma J.M. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with (increment)9-tetrahydrocannabinol. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013. 23: 1687–1697.
- Bornstein A.M., Khaw M.W., Shohamy D., Daw N.D. Reminders of past choices bias decisions for reward in humans. *Nat. Commun*. 2017. 8: 15958.
- Bossong M.G., van Hell H.H., Jager G., Kahn R.S., Ramsey N.F., Jansma J.M. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with (increment)9-tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1687–1697.

- Böcker K.B., Hunault C.C., Gerritsen J., Kruidenier M., Mensinga T.T., Kenemans J.L. Cannabinoid modulations of resting state EEG θ power and working memory are correlated in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 2010. 22: 1906–1916.
- Bragin A., Jandy G., Nadasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995. 15: 47–60.
- Brodkin J., Moerschbaecher J.M. SR141716A antagonizes the disruptive effects of cannabinoid ligands on learning in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. 282: 1526–1532.
- Broyd S.J., van Hell H.H., Beale C., Yücel M., Solowij N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition – a systematic review. *Biol. Psychiatry* 2016. 79: 557–567.
- Burgess N., Maguire E., O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron.* 2002. 35: 625–641.
- Burggren A.C., Shirazi A., Ginder N., London E.D. Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2019. 45: 563–579.
- Busquets-Garcia A., Puighermanal E., Pastor A., de la Torre R., Maldonado R., Ozaita A. Differential role of anandamide and 2-arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. *Biol. Psychiatry.* 2011. 70: 479–486.
- Busquets-Garcia A., Desprez T., Metna-Laurent M., Bellocchio L., Marsicano G., Soria-Gomez E. Dissecting the cannabinergic control of behavior: The where matters. *Bioessays.* 2015. 37: 1215–1225.
- Busquets-Garcia A., Oliveira Da Cruz J.F., Terral G., Pagano Zottola A.C., Soria-Gomez E., Contini A., Martin H., Redon B., Varilh M., Ioannidou C., Drago F., Massa F., Fioramonti X., Trifilieff P., Ferreira G., Marsicano G. Hippocampal CB₁ receptors control incidental associations. *Neuron.* 2018. 99: 1247–1259. E7.
- Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 2002. 33: 325–340.
- Buzsáki G. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat. Neurosci.* 2004. 7: 446–451.
- Buzsáki G. Rhythms of the brain. New York: Oxford UP. 2006.
- Buzsáki G., Moser E.I. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 2013. 16: 130–138.
- Buzsáki G., Watson B.O. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012. 14: 345–367.
- Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V., Cuomo V., Astarita G., Fu J., McGaugh J.L., Piomelli D. Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2009.106: 8027–8031.
- Cariccio Lanza V., Scionti D., Raffa A., Iori R., Pollastro F., Diomede F., Bramanti P., Trubiani O., Mazzon E. Treatment of Periodontal Ligament Stem Cells with MOR and CBD Promotes Cell Survival and Neuronal Differentiation via the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19. pii: E2341.
- Castellano C., Rossi-Arnaud C., Cestari V., Costanz M. Cannabinoids and memory: Animal studies. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003. 2: 3 89–402.
- Cavanagh J.F., Cohen M.X., Allen J.J. Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J. Neurosci.* 2009. 29: 98–105.
- Centonze D., Battista N., Rossi S., Mercuri N.B., Finazzi-Agro A., Bernardi G., Calabresi P., Maccarrone M. A critical interaction between dopamine D2 receptors and endocannabinoids mediates the effects of cocaine on striatal GABAergic transmission. *Neuropsychopharmacology.* 2004. 29: 1488–1497.
- Chang J.W., Niphakis M.J., Lum K.M., Cognetta A.B. 3rd, Wang C., Matthews M.L., Niessen S., Buczynski M.W., Parsons L.H., Cravatt B.F. Highly selective inhibitors of monoacylglycerol lipase bearing a reactive group that is bioisosteric with endocannabinoid substrates. *Chem. Biol.* 2012. 19: 579–588.
- Chang L., Yakupov R., Cloak C., Ernst T. Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain.* 2006. 129 (Pt 5): 1096–1112.
- Cheng D., Spiro A.S., Jenner A.M., Garner B., Karl T. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 42: 1383–1396.
- Choi K., Le T., McGuire J., Xing G., Le T., McGuire J., Xing G., Zhang L., Li H., Parker C.C., Luke R., Johnso L.R., Ursano R.J. Expression pattern of the cannabinoid receptor genes in the frontal cortex of mood disorder patients and mice selectively bred for high and low fear. *J. Psychiatr. Res.* 2012. 46: 882–889.

- Clendinning J.* Observation on the medicinal properties of *Cannabis sativa* of India. *Med. Chir. Trans.* 1843. 26: 188–210.
- Colangeli R., Pierucci M., Benigno A., Campiani G., Butini S., Di Giovanni G.* The FAAH inhibitor URB597 suppresses hippocampal maximal dentate afterdischarges and restores seizure-induced impairment of short and long-term synaptic plasticity. *Sci Rep.* 2017. 7: 11152.
- Contarini G., Ferretti V., Papaleo F.* Acute Administration of URB597 Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor Prevents Attentional Impairments by Distractors in Adolescent Mice. *Front. Pharmacol.* 2019. 10: 787.
- Constoe P.F., Jones B.C., Chin L.* Delta-9-tetrahydrocannabinol, EEG and behavior: the importance of adaptation to the testing milieu. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1975. 3: 173–177.
- Cooper R.E., Williams E., Seegobin S., Tye C., Kuntsi J., Asherson P.* Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomised-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017. 27: 795–808.
- Crane N.A., Schuster R.M., Fusar-Poli P., Gonzalez R.* Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev.* 2013. 23: 117–137.
- Crane N.A., Schuster R.M., Gonzalez R.* Preliminary evidence for a sex-specific relationship between amount of cannabis use and neurocognitive performance in young adult cannabis users. *J Int Neuropsychol. Soc.* 2013. 19: 1009–1015.
- Cravatt B.F., Giang D.K., Mayfield S.P., Boger D.L., Lerner R.A., Gilula N.B.* Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature.* 1996. 384: 83–87.
- Crean R.D., Crane N.A., Mason B.J.* An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J. Addict. Med.* 2011. 5: 1–8.
- Cristino L., Bisogno T., Di Marzo V.* Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat. Rev.* 2020. 16: 9–28.
- Crunfli F., Vrechi T.A., Costa A.P., Torrão A.S.* Cannabinoid receptor type 1 agonist ACEA improves cognitive deficit on STZ-Induced neurotoxicity through apoptosis pathway and NO modulation, *Neurotox. Res.* 2019. 35: 516–529.
- Curran H.V., Brignell C., Fletcher S., Middleton P., Henry J.* Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral D9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology.* 2002. 164: 61–70.
- Cuttler C., Spradlin A.* Measuring cannabis consumption: psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLoS One* 2017. 12: 1–14.
- Danandeh A., Vozella V., Lim J., Oveisi F., Ramirez G.L., Mears D., Wynn G., Piomelli D.* Effects of fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of trauma-induced long-term anxiety. *Psychopharmacology* 2018. 235: 3211–3221.
- Davies S.N., Pertwee R.G., Riedel G.* Functions of cannabinoid receptors in the hippocampus. *Neuropharmacology.* 2002. 42: 993–1007.
- D'Souza D.C., Cortes-Briones J.A., Ranganathan M., Thurnauer H., Creatura G., Surti T., Planeta B., Neumeister A., Pittman B., Normandin M., Kapinos M., Ropchan J., Huang Y., Carson R.E., Skosnik P.D.* Rapid changes in CB1 receptor availability in cannabis dependent males after abstinence from cannabis. *Biol Psych Cognitive Neuroscience Neuroimaging.* 2016.1: 60–67.
- D'Souza D.C., Ranganathan M., Braley G., Gueorguieva R., Zimolo Z., Cooper T., Perry E., Krystal J.* Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2008. 33: 2505–2516.
- De Petrocellis L., Nabissi M., Santoni G., Ligresti A.* Actions and regulation of ionotropic cannabinoid receptors. *Adv. Pharmacol.* 2017. 80: 249–289.
- Degenhardt L., Chiu W.T., Sampson N., Kessler R.C., Anthony J.C., Angermeyer M., Bruffaerts R., de Girolamo G., Gureje O., Huang Y., Karam A., Kostyuchenko S., Lepine J.P., Mora M.E., Neumark Y., Ormel J.H., Pinto-Meza A., Posada-Villa J., Stein D.J., Takeshima T., Wells J.E.* Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS medicine.* 2008. 5: e141.
- Delatte M.S., Winsauer P.J., Moerschbaecher J.M.* Tolerance to the disruptive effects of Delta (9)-THC on learning in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. 74: 129–140.
- de Curtis M., Jefferys J.G.R., Avoli M.* Interictal epileptiform discharges in partial epilepsy: Complex neurobiological mechanisms based on experimental and clinical evidence. In: *Jasper's Basic Mechanisms of The Epilepsies.* Eds: Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M., Olsen R.W., Delgado-Escueta A.V., USA. Oxford: Oxford University Press. 2012. 1–20.

- Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992. 258: 1946–1949.
- Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I.E., Thiele E.A., Wright S.* Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376: 2011–2020.
- Devinsky O., Marsh E., Friedman D., Thiele E., Laux L., Sullivan J., Miller I., Flamini R., Wilfong A., Filloux F., Wong M., Tilton N., Bruno P., Bluvstein J., Hedlund J., Kamens R., Maclean J., Nangia S., Singhal N.S., Wilson C.A., Patel A., Cilio M.R.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016. 15: 270–278.
- Devinsky O., Patel A.D., Thiele E.A., Wong M.H., Apleton R., Harden C.L., Greenwood S., Morrison G., Sommerville K.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018. 90: e1204–e1211.
- Di Petrosino M.V.S.* Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2007. 18: 129–140.
- Di Iorio, Lupi M., Sarchione F., Matarazzo I., Santacroce R., Petruccelli F., Martinotti G., Di Giannantonio M.* The endocannabinoid system: a putative role in neurodegenerative diseases. *Int. J. High Risk Behav. Addict.* 2013. 2: 100–106.
- Di Marzo V.* Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. 7: 438–455.
- Di Marzo V.* New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018. 17: 623–639.
- Di Marzo V., Bifulco M., De P.L.* The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. 3: 771–784.
- Di Marzo V., Petrosino S.* Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2007. 18: 129–140.
- Di Marzo V., Wang J. (eds)* The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators. Elsevier Academic Press, London. 2015.
- Dinh T.P., Carpenter D., Leslie F.M., Freund T.F., Kato I., Sensi S.L., Kathuria S., Piomelli D.* Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002. 99: 10819–10824.
- dos Santos R.G., Hallak J.E., Leite J.P., Zuardi A.W., Crippa J.A.* Phytocannabinoids and epilepsy. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015. 40: 135–143.
- Dragoi G., Buzsarki G.* Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron*. 2006. 50: 145–157.
- Dregan A., Gulliford M.C.* Is illicit drug use harmful to cognitive functioning in the midadult years? A cohort-based investigation. *Am. J. Epidemiol.* 2012. 175: 218–227.
- Elsohly M.A., Slade D.* Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences*. 2005. 78: 539–548.
- Esposito G., De Filippis D., Carnuccio R., Izzo A.A., Iuvone T.* The marijuana component cannabidiol inhibits beta amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/beta-catenin pathway rescue in PC12 cells. *J. Mol. Med. (Berl)* 2006. 84: 253–258.
- Eubanks L.M., Rogers C.J., Beuscher A.E. I.V., Koob G.F., Olson A.J., Dickerson T.J., Dickerson T.J., Janda K.D.* A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol. Pharm.* 2006. 3: 773–777.
- Fagundo A.B., de la Torre R., Jiménez-Murcia S., Agüera Z., Pastor A., Casanueva F.F., Granero R., Bacos R., Botella C., Del Pino-Gutierrez A., Fernandez-Real J.M., Fernandez-Garcia J.C., Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Menchyn J.M., Moragrega I., Rodriguez R., Tárrega S., Tinahones F.J., Fernandez-Aranda F.* Modulation of the Endocannabinoids N-Arachidonylethanolamine (AEA) and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) on Executive Functions in Humans. *PLoS One*. 2013. 8: e66387.
- Fakhfouri G., Ahmadiani A., Rahimian R., Grolla A.A., Moradi F., Haeri A.* WIN55212-2 attenuates amyloidbeta- induced neuroinflammation in rats through activation of cannabinoid receptors and PPAR-gamma pathway. *Neuropharmacology*. 2012. 63: 653–666.
- Fell J., Ludowig E., Rosburg T., Axmacher N., Elger C.E.* Phase-locking within human mediotemporal lobe predicts memory formation. *Neuroimage*. 2008.43: 410–419.
- Ferrer I.* Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog. Neurobiol.* 2012. 97: 38–51.
- Fernandez-Serrano M.J., Perez-Garcia M., Schmidt Rio-Valle J., Verdejo-Garcia A.* Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J. Psychopharmacol.* 2010. 24: 1317–1332.

- Fisk J.E., Montgomery C.* Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. *Journal of Psychopharmacology*, 2008. 22: 727–736.
- Fonken Y.M., Kam J.W.Y., Knight R.T.* A differential role for human hippocampus in novelty and contextual processing: Implications for P300. *Psychophysiology*. 2019. e13400.
- Fontes M.A., Bolla K.I., Cunha P.J., Almeida P.P., Jungerman F., Laranjeira R.R., Laranjeira R.R., Bressan R.A., Lacerda A.L.* Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry*. 2011. 198: 442–447.
- Ford T.C., Hayley A.C., Downey L.A., Parrott A.C.* Cannabis: an overview of its adverse acute and chronic effects and its implications. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2018. 10: 6–18.
- Freund T.F., Katona I., Piomelli D.* Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 2003. 83: 1017–1066.
- Fried P., Watkinson B., James D., Gray R.* Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *Can. Med. Assoc. J.* 2002. 166: 887–891.
- Fridberg D.J., Queller S., Ahn W.Y., Kim W., Bishara A.J., Busemeyer J.R., Busemeyer J.R., Porrino L., Stout J.C.* Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. *J. Mathem. Psych.* 2010. 54: 28–38.
- Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., Zuardi A.W., McGuire P.K.* Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. 66: 95–105.
- Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carriere D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P.* Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.* 1995. 232: 54–61.
- Gaoni Y., Mechoulam R.* Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964. 86, 1646–1647.
- Garcia-Arencibia M., Gonzalez S., De Lago E., Ramos J.A., Mechoulam R., Fernandez-Ruiz J.* Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res.* 2007. 1134: 162–170.
- Garcia-Gutierrez M.S., Ortega-Alvaro A., Busquets-Garcia A., Pürez-Ortiz J.M., Caltana L., Ricatti M.J., Brusco A., Maldonado R., Manzanares J.* Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors. *Neuropharmacology*. 2013. 73: 388–396.
- Giacoppo S., Pollastro F., Grassi G., Bramanti P., Mazzone E.* Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia*. 2017. 116: 77–84.
- Goffin K., Van Paesschen W., Van Laere K.* In vivo activation of endocannabinoid system in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain*. 2011. 134: 1033–1040.
- Gonzalez R., Schuster R.M., Crane N.A., Martin E.M., Vassileva J.* Decision-Making Performance Influences the Relationship between Amount of Cannabis Use and its Negative Consequences. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2013. 35: 573–583.
- Goonawardena A.V., Sesay J., Sexton C.A., Riedel G., Hampson R.E.* Pharmacological elevation of anandamide impairs short-term memory by altering the neurophysiology in the hippocampus. *Neuropharmacology* 2011. 61: 1016–1025.
- Grant J.E., Chamberlain S.R., Schreiber L., Odlaug B.L.* Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011. 121: 159–162.
- Cristino L., Bisogno T., Di Marzo V.* Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat. Rev.* 2020. 16: 9–28.
- Grotenhermen F.* Cannabinoids. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2005 4: 507–530.
- Gruber S.A., Rogowska J., Yurgelun-Todd D.A.* Altered affective response in marijuana smokers: an fMRI study. *Drug Alcohol Depend.* 2009. 105: 139–153.
- Gruber S.A., Dahlgren M.K., Sagar K.A., Gonenc A., Norris L., Cohen B.M., Ongur D., Lewandowski K.E.* Decrease Cingulate Cortex activation during cognitive control processing in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2017. 213: 86–95.
- Gruber S.A., Sagar K.A.* Marijuana on the mind? The impact of marijuana on cognition, brain structure, and brain function, and related public policy implications. *Policy Insights Behav. Brain Sci.* 2017. 4: 104–111.
- Gruber S.A., Sagar K.A., Dahlgren M.K., Racine M.T., Smith R.T., Lukas S.E.* Splendor in the grass? A pilot study assessing the impact of medical marijuana

- na on executive function. *Front. Pharmacol.* 2016. 7: 355.
- Gruber S.A., Sagar K.A., Dahlgren M.K., Gonenc A., Smith R.T., Lambros A.M., Cabrera K.B., Lukas S.E.* The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment *Front. Pharmacol.* 2018. 8: 983.
- Guzman M.* The Grass Might Be Greener: Medical Marijuana Patients Exhibit Altered Brain Activity and Improved Executive Function after 3 Months of Treatment. Effects on cell viability, *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005. 168: 627–642.
- Haghani M., Shabani M., Javan M., Motamedi F., Janahmadi M.* CB1 cannabinoid receptor activation rescues amyloid beta-induced alterations in behaviour and intrinsic electrophysiological properties of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *Cell Physiol. Biochem.* 2012. 29: 391–406.
- Hampson R.E., Deadwyler S.A.* Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci.* 1999. 65: 715–723.
- Hampson R.E., Deadwyler S.A.* Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *J. Neurosci.* 2000. 20: 8932–8942.
- Hanson K.L., Winward J.L., Schweinsburg A.D., Medina K.L., Brown S.A., Tapert S.F.* Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive Behaviors*, 2010. 35: 970–976.
- Hardingham G.E., Bading H.* Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. 11: 682–696.
- Harding I.H., Solowij N., Harrison B., Takagi M., Lorenzetti V., Lubman D.I., Seal M.L., Pantelis C., Ycel M.* Functional connectivity in brain networks underlying cognitive control in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2012. 37: 1923–1933.
- Hardy J.* The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J. Neurochem.* 2009. 110: 1129–1134.
- Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002. 297: 353–356.
- Harris K.D., Csicsvari J., Hirase H., Dragoi G., Buzsáki G.* Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature.* 2003. 424: 552–556.
- Hart C.L., Ilan A.B., Gevins A., Gunderson E.W., Role K., Colley J., Foltin R.W.* Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior.* 2010. 96: 333–341.
- Harvey M.A., Sellman J.D., Porter R.J., Frampton C.M.* The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug and Alcohol Review.* 2007. 26: 309–319.
- Hasanein P., Far M.T.* Pharmacology, biochemistry and behavior effects of URB597 as an inhibitor of fatty acid amide hydrolase on WIN55, 212-2-induced learning and memory deficits in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015. 131: 130–135.
- Hasumi T., Fukushima T., Haisa T., Yonemitsu T., Waragai M.* Focal dural arteriovenous fistula (DAVF) presenting with progressive cognitive impairment including amnesia and alexia. *Intern. Med.* 2007. 46: 1317–1320.
- Hebert-Chatelain E., Desprez T., Serrat R., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Busquets-Garcia A., Pagano Zotola A.C., Delamarre A., Cannich A., Vincent P., Varilh M., Robin L.M., Terral G., Garcia-Fernandez M.D., Colavita M., Mazier W., Drago F., Puente N., Reguero L., Elezgarai I., Dupuy J.W., Costa D., Lopez-Rodriguez M.L., Barreda-Gymez G., Massa F., Grandes P., Bünard G., Marsicano G.* A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature.* 2016. 539 (7630): 555–559.
- Hergenrather J.* Cannabis and Dementia. Columbus, OH: Cannabis Expertise. 2017.
- Hermann D., Sartorius A., Welzel H., Walter S., Skopp G., Ende G., Mann K.* Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biological Psychiatry.* 2007. 61: 1281–1289.
- Hindocha C., Freeman T.P., Schafer G., Gardener C., Das R.K., Morgan C.J.A. Curran H.V.* Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. 25: 325–334.
- Hill M.N., Patel S., Carrier E.J., Rademacher D.J., Ormerod B.K., Hillard C.J., Gorzalka B.B.* Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology.* 2005. 30: 508–515.
- Hillen J.B., Soulsby N., Alderman C., Caughey G.E.* Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Therapeutic advances in drug safety.* 2019. 10: 1–23.

- Hirvonen J., Goodwin R.S., Li C.T., Terry G.E., Zoghbi S.S., Morse C., Pike V.W., Volkow N.D., Huestis M.A., Innis R.B.* Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol. Psychiatry*. 2012. 17: 642–649.
- Holter S.M., Kallnik M., Wurst W., Marsicano G., Lutz B., Wojtak C.T.* Cannabinoid CB1 receptor is dispensable for memory extinction in an appetitively-motivated learning task. *Eur. J. Pharmacol*. 2005. 510: 69–74.
- Hooper S.R., Woolley D., De Bellis M.D.* Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014. 231: 1467–1477.
- Horton K.A., Goonawardena A.V., Sesay J., Howlett A.C., Hampson R.E.* Systemic Blockade of the CB₁ Receptor Augments Hippocampal Gene Expression Involved in Synaptic Plasticity but Perturbs Hippocampus-Dependent Learning Task. *Cannabis Cannabinoid. Res*. 2019. 13. 4: 33–41.
- Howlett A.C.* Cannabinoids: Handbook of Experimental Pharmacology (ed. Pertwee R.G.) 2005. 53–79. Springer, Berlin.
- Howlett A.C.* The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2002. 68–69: 619–631.
- Ilan A.B., Smith M.E., Gevins A.* Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004. 176: 214–222.
- Izzo A.A., F. Borrelli R., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R.* Nonpsychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci*. 2009. 30: 515–527.
- Iuvone T., Esposito G., Esposito R., Santamaria R., Di Rosa M., Izzo A.A.* Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on b-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem*. 2004. 89: 134–141.
- Jacobsen L.K., Mencl W.E., Westerveld M., Pugh K.R.* Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004. 1021: 384–390.
- Jacobsen L.K., Pugh K.R., Constable R.T., Westerveld M., Mencl W.E.* Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biol. Psychiatry*, 2007. 61: 31–40.
- Jager G., Bloc R.I., Luijten M., Ramsey N.F.* Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: a cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *J. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010. 49: 561–572, 572 e561–563.
- Johnson D.E., Heald S.L., Dally R.D., Janis R.A.* Isolation, identification and synthesis of an endogenous arachidonic amide that inhibits calcium channel antagonist 1,4-dihydropyridine binding. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1993. 48: 429–437.
- Jung K.M., Clapper J.R., Fu J., D'Agostino G., Guijarro A., Thongkham D., Avanesian A., Astarita G., DiPatrizio N.V., Frontini A., Cinti S., Diano S., Piomelli D.* 2-arachidonoylglycerol signaling in forebrain regulates systemic energy metabolism. *Cell Metab*. 2012. 15: 299–310.
- Kalant H.* Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2004. 28: 849–863.
- Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimoto Y. Uchigashima M., Watanabe M.* Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev*. 2009. 89: 309–380.
- Katona I., Freund T.F.* Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med*. 2008. 14: 923–930.
- Khaspekov L.G., Brenz-Verca M.S., Frumkina L.E., Hermann H., Marsicano G., Lutz B.* Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid receptor-dependent protection against excitotoxicity. *Eur. J. Neurosci*. 2004. 19: 1691–1698.
- Kiroi V.N., Choraian O.G.* The neuronal ensembles of the brain. *Usp. Fiziol. Nauk*. 2000: 31: 23–38.
- Klein T.W.* Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol*. 2005. 5: 400–411.
- Krook-Magnuson E., Armstrong C., Oijala M., Soltesz I.* On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nature Commun*. 2013. 4: 1376.
- Kroon E., Kuhns L., Hoch E., Cousijn J.* Heavy cannabis use, dependence and the brain: a clinical perspective. *Addiction*. 2020. 115: 559–572.
- Kruk-Slomka M., Biala G.* CB1 receptors in the formation of the different phases of memory-related processes in the inhibitory avoidance test in mice. *Behav. Brain Res*. 2016. 301: 84–95.
- Kuhnert S., Meyer C., Koch M.* Involvement of cannabinoid receptors in the amygdala and prefrontal cortex of rats in fear learning, consolidation, retrieval and extinction. *Behav. Brain Res*. 2013. 250: 274–284.

- Lane S.D., Cherek D.R., Tcheremissine O.V., Lieving L.M., Pietras C.J. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology*. 2005. 30: 800–809.
- Lane S.D., Cherek D.R., Tcheremissine O.V., Steinberg J.L., Sharon J.L. Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. *Addict. Behav.* 2007. 32: 977–990.
- Laspada N., Delker E., Blanco E., Encina P., Caballero G., Delva J., Burrows R., Lozoff B., Gahagan S. Marijuana use associated with worse verbal learning and delayed recall in a sample of young adults. *Rev. Med. Chil.* 2019. 147: 206–211.
- Lavolette S.R., Lipski W.J., Grace A.A. A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. *J. Neurosci.* 2005. 25: 6066–6075.
- Lavolette S.R., Grace A.A. Cannabinoids potentiate emotional learning plasticity in neurons of the medial prefrontal cortex through basolateral amygdala inputs. *J. Neurosci.* 2006. 26: 6458–6468.
- Lega B., Dionisio S., Bingaman W., Naj I., Gonzalez-Martinez J. The gamma band effect for episodic memory encoding is absent in epileptogenic hippocampi. *Clin. Neurophysiol.* 2015. 126, 866–872.
- Lichtman A.H., Varvel S.A., Martin B.R. Endocannabinoids in cognition and dependence. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2002. 66: 269–285.
- Lisdahl K.M., Wright N.E., Kirchner-Medina C., Maple K.E., Shollenbarger S. Considering cannabis: the effects of regular cannabis use on neurocognition in adolescents and young adults. *Curr. Addict. Rep.* 2014. 1: 144–156.
- Lisman J.E., Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron*. 2013. 77, 1002–1016.
- Ludanyi A., Eross L., Czirjak S., Vajda J., Halasz P., Watanabe M., Palkovits M., Magloczky Z., Freund T.F., Katona I. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J. Neurosci.* 2008. 28: 2976–2990.
- Lyketsos C.G., Garrett E., Liang K.Y., Anthony J.C. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol.* 1999. 149: 794–800.
- Lutz B., Marsicano G. *Encyclopedia of Neuroscience* (eds Squire L.R.): 963–975. Elsevier, 2009.
- Magloczky Z., Freund T.F. Impaired and repaired inhibitory circuits in the epileptic human hippocampus. *Trends Neurosci.* 2005. 28: 334–340.
- Magloczky Z., Toth K., Karlocai R., Nagy S., Eross L., Czirjak S., Vajda J., Rasonyi G., Kelemen A., Juhos V., Halasz P., Mackie K., Freund T.F. Dynamic changes of CB1-receptor expression in hippocampi of epileptic mice and humans. *Epilepsia*. 2010. 51 (S3): 115–120.
- Mallet P.E., Beninger R.J. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta-9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology*. 1998. 140: 11–19.
- Malkov A.E., Shubina L.V., Kitchigina V.F. Effects of Endocannabinoid-Related Compounds on the Activity of Septal and Hippocampal Neurons in a Model of Kainic Neurotoxicity: Study Ex Vivo. *Opera Med. Physiol.* 2018. 4: 23–34.
- Mandelbaum D.E., de la Monte S.M. Adverse Structural and Functional Effects of Marijuana on the Brain: Evidence Reviewed. *Pediatr Neurol.* 2017. 66: 12–20.
- Manuel I., Gonzalez de San Roman E., Giralt M.T., Ferrer I., Rodriguez-Puertas R. Type-1 cannabinoid receptor activity during Alzheimer's disease progression. *J. Alzheimers Dis.* 2014. 42: 761–766.
- Marsicano G., Goodenough S., Monory K., Hermann H., Eder M., Cannich A., Azad S.C., Cascio M.G., Gutierrez S.O., van der Stelt M., Lopez-Rodriguez M.L., Casanova J.-L., Schutz G., Zieglgansberger W., Di Marzo V., Behl C., Lutz B. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*. 2003. 302: 84–88.
- Marsicano G., Wotjak C.T., Azad S.C., Bisogno T., Rammes G., Cascio M.G., Hermann H., Tang J., Hofmann C., Zieglgansberger W., Di Marzo V., Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002. 1: 530–534.
- Martin-Moreno A.M., Brera B., Spuch C., Carro E., Garcia-Garcia L., Delgado M., Pozo M.A., Innamorato N.G., Cuadrado A., de Ceballos M.L. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *J. Neuroinflammation*. 2012. 9: 8.
- Mason B.J., Crean R., Goodell V., Light J.M., Quello S., Shadan F., Buffkins K., Kyle M., Adusumalli M., Begovic A., Rao S. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology*. 2012. 37: 1689–1698.

- Mason N.L., Theunissen E.L., Hutten N.R.P.W., Tse D.H.Y., Toennes S.W., Jansen J.F.A., Stiers P., Ramaekers J.G.* Reduced responsiveness of the reward system is associated with tolerance to cannabis impairment in chronic users. *Addict. Biol.* 2019. 22: e12870.
- Mato S., Pazos A.* Influence of age, postmortem delay and freezing storage period on cannabinoid receptor density and functionality in human brain. *Neuropharmacology* 2008.46: 716–726.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of a cloned cDNA. *Nature.* 1990. 346: 561–564.
- Mazzola C., Medalie J., Scherma M., Panlilio L.V., Solinas M., Tanda G., Drago F., Cadet J.L., Goldberg S.R., Yasar S.* Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition enhances memory acquisition through activation of PPAR-alpha nuclear receptors. *Learn. Mem.* 2009. 16: 332–337.
- McHale S., Hunt N.* Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Human Psychopharmacology.* 2008. 23: 409–415.
- Mechoulam R.* Marijuana chemistry. *Science.* 1970. 168 (3936): 1159–1166.
- Mechoulam R., Shvo Y., Hashish I.* The structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963. 19: 2073–2078.
- Mechoulam R., Peters M., Murillo-Rodriguez E., Hanus L.O.* Cannabidiol—recent advances. *Chemistry & Biodiversity.* 2007. 4: 1678–1692.
- Medina K.L., Hanson K.L., Schweinsburg A.D., Cohen-Zion M., Nagel B.J., Tapert S.F.* Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J. Internat. Neuropsychol. Society,* 2007. 13: 807–820.
- Meier M.H., Caspi A., Ambler A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E. McDonald K., Ward A., Poulton R., Moffitt T.E.* Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012. 109: E2657–E2664.
- Mikheeva I.B., Shubina L., Matveeva N., Pavlik L.L., Kitchigina V.F.* Fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 may protect against kainic acid-induced damage to hippocampal neurons: Dependence on the degree of injury. *Epilepsy Res.* 2017. 137: 84–94.
- Milton N.G.* Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide. *Neurosci. Lett.* 2002. 332: 127–130.
- Khan M.I., Sobocicka A.A., Czarnecka A.M., Kry M., Botta B., Szczylik C.* The Therapeutic Aspects of the Endocannabinoid System (ECS) for Cancer and their Development: From Nature to Laboratory. *Curr. Pharm. Des.* 2016. 22: 1756–1766.
- Mokrysz C., Landy R., Gage S., Munafm M., Roiser J., Curran H.* Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol.* 2016. 30: 159–168.
- Monory K., Polack M., Remus A., Lutz B., Korte M.* Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 2015. 35: 3842–3850.
- Montgomery C., Seddon A.L., Fisk J.E., Murphy P.N., Jansari A.* Cannabis-related deficits in real-world memory. *Human Psychopharmacology.* 2012. 27: 217–225.
- Morales M., Wang S.D., Diaz-Ruiz O., Jho D.H.* Cannabinoid CB1 receptor and serotonin 3 receptor subunit A (5-HT3A) are co-expressed in GABA neurons in the rat telencephalon. *J. Comp. Neurol.* 2004. 468: 205–216.
- Morena M., Roozendaal B., Trezza V., Ratano P., Peloso A., Hauer D., Atsak P., Trabace L., Vincenzo C., McGaugh J.L., Schelling G., Campolongo P.* Endogenous cannabinoid release within prefrontal- limbic pathways affects memory consolidation of emotional training. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. 111: 18333–18338.
- Morin J.F.G., Afzali M.H., Bourque J., Stewart S.H., Séguin J.R., O’Leary-Barrett M., Conrod P.J.* A population-based analysis of the relationship between substance use and adolescent cognitive development. *Am. J. Psychiatry.* 2019. 176: 98–106.
- Morgan C.J., Gardener C., Schafer G., Swan S., Demarchi C., Freeman T. P., Warrington P., Rupasinghe I., Ramoutar A., Tan N., Wingham G., Lewis S., Curran H.V.* Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.* 2012. 42: 391–400.
- Morgan C.J., Schafer G., Freeman T.P., Curran H.V.* Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *The British J. Psychiatry.* 2010. 197: 285–290.
- Moreau J.J.* Duhachish et de l’alienation mentale: Etudes psychologiques 34, Paris: Libraire de Roxten, Maison Paris, 1845.
- Moreira F.A., Lutz B.* The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict. Biol.* 2008. 13: 196–212.
- Morena M., Campolongo P.* The endocannabinoid system: An emotional buffer in the modulation of

- memory function. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. 112: 30–43.
- Morrison B.J., Thatcher K.* Overpopulation effects on social reduction of emotionality in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1969. 69: 658–662.
- Mouro F.M., Ribeiro J.A., Sebastizo A.M., Dawson N.* Chronic, intermittent treatment with a cannabinoid receptor agonist impairs recognition memory and brain network functional connectivity. *J. Neurochem.* 2018. 147: 71–83.
- Mouro F.M., Batalha V.L., Ferreira D.G., Coelho J.E., Baqi Y., Muller C.E., Lopes L.V., Ribeiro J.A., Sebastião A.M.* Chronic and acute adenosine A_{2A} receptor blockade prevents long-term episodic memory disruption caused by acute cannabinoid CB₁ receptor activation. *Neuropharmacology.* 2017. 117: 316–327.
- Murphy M., Mills S., Winstone J., Leishman E., Wager-Miller J., Bradshaw H., Mackie K.* Chronic adolescent Δ^9 -Tetrahydrocannabinol treatment of male mice leads to long-term cognitive and behavioral dysfunction, which are prevented by concurrent cannabidiol treatment. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017. 2: 235–246.
- Navarrete M., Araque A.* Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication. *Neuron.* 2008. 58: 883–893.
- Navarro G., Morales P., Rodríguez-Cueto C., Fernández-Ruiz J., Jagerovic N., Franco R.* Targeting cannabinoid CB₂ receptors in the central nervous system. Medicinal chemistry approaches with focus on neurodegenerative disorders. *Front. Neurosci.* 2016. 10: 406.
- Nestor L., Roberts G., Garavan H., Hester R.* Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *NeuroImage.* 2008. 40: 1328–1339.
- Niesink R.J.M., van Laar M.W.* Does Cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Front. Psychol.* 2013. 4: 1–8.
- Okamoto Y., Morishita J., Tsuboi K., Tonai T., Ueda N.* Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J. Biol. Chem.* 2004. 279: 5298–5305.
- Pacher P., Batkai S., Kunos G.* The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2006. 58: 389–462.
- Padula C.B., Schweinsburg A.D., Tapert, S.F.* Spatial working memory performance and fMRI activation interaction in abstinent adolescent marijuana users. *Psychology of Addictive Behaviors.* 2007. 21: 478–487.
- Pamplona F.A., Prediger R.D., Pandolfo P., Takahashi R.N.* The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212–2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology.* 2006. 188: 641–649.
- Pamplona F.A., Takahashi R.N.* WIN 55212–2 impairs contextual fear conditioning through the activation of CB₁ cannabinoid receptors. *Neurosci. Lett.* 2006. 397: 88–92.
- Panlilio L.V., Thorndike E.B., Nikas S.P., Alapafuja S.O., Bandiera T., Cravatt B.F., Mascia P., Bandiera T., Armirotti A., Bertorelli R., Chefer S.I., Barnes C., Yasar S., Piomelli D., Goldberg S.R.* Effects of fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors on working memory in rats. *Psychopharmacology* 2016. 233: 1879–1888.
- Panza F., Lozupone M., Seripa D., Imbimbo B.P.* Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann Neurol.* 2019a. 85: 303–315.
- Panza F., Lozupone M., Logroscino G., Imbimbo B.P.* A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat. Rev.* 2019a, 15: 73–88.
- Panza F., Lozupone M., Watling M., Imbimbo B.P.* Do BACE inhibitor failures in Alzheimer patients challenge the amyloid hypothesis of the disease? *Expert. Rev. Neurother.* 2019b. 19: 599–602.
- Parkes S.L., Westbrook R.F.* Role of the basolateral amygdala and NMDA receptors in higher-order conditioned fear. *Rev Neurosci.* 2011. 22: 317–333.
- Paronis C.A., Nikas S.P., Shukla V.G., Makriyannis A.* Δ^9 -Tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist/antagonist in mice. *Behav. Pharmacol.* 2012. 23: 802–805.
- Pellati F., Brighenti V., Sperlea J., Marchetti L., Bertelli D., Benvenuti S.* New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). *Mol. Basel. Switz.* 2018. 23.
- Pertwee R.G.* Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015. 231: 1–37.
- Piomelli D.* The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. 4: 873–884.
- Pistis M., Muntoni A.L., Pillolla G., Gessa G.L.* Cannabinoids inhibit excitatory inputs to neurons in the shell of the nucleus accumbens: an in vivo electrophysiological study. *Eur J Neurosci* 2002. 15: 1795–1802.
- Post J.M., Loch S., Lerner R., Remmers F., Lomazzo E., Lutz B., Bindila L.* Antiepileptogenic Effect of Subchronic Palmitoylethanolamide Treatment in a Mouse Model of Acute Epilepsy. *Frontiers Mol. Neurosci.* 2018. 11: 67.

- Przybylski J., Sara S.J.* Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav. Brain Res.* 1997. 84: 241–246.
- Puighermanal E., Marsicano G., Busquets-Garcia A., Lutz B., Maldonado R., Ozaita A.* Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat. Neurosci.* 2009. 12: 1152–1158.
- Querfurth H.W., La Ferla F.M.* Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362: 329–344.
- Ramaekers J.G., Theunissen E.L., de Brouwer M., Toennes S.W., Moeller M.R., Kauert G.* Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology.* 2011. 214: 391–401.
- Ramirez B.G., Blázquez C., Gymez del Pulgar T., Guzman M., de Ceballos M.L.* Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J. Neurosci.* 2005. 25: 1904–1913.
- Ranganathan M., D'Souza D.C.* The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology.* 2006. 188: 425–444.
- Ratano P., Palmery M., Trezza V., Campolongo P.* Cannabinoid modulation of memory consolidation in rats: beyond the role of cannabinoid receptor subtype 1. *Front. Pharmacol.* 2017. 8: 200.
- Ratano P., Petrella C., Forti F., Passeri P.P., Morena M., Palmery M., Trezza V., Severini C., Campolongo P.* Pharmacological inhibition of 2-arachidonoyl-glycerol hydrolysis enhances memory consolidation in rats through CB2 receptor activation and mTOR signaling modulation. *Neuropharmacology.* 2018. 138: 210–218.
- Reibaud M., Obinu M.C., Ledent C., Parmentier M., Buhme G.A., Imperato A.* Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol.* 1999. 379 (1): R1–2.
- Rivera P., Bindila L., Pastor A., Perez-Martin M., Pavyn F.J., Serrano A., De La Torre R., Lutz B., De Fonseca F.R., Suarez J.* Pharmacological blockade of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) alters neural proliferation, apoptosis and gliosis in the rat hippocampus, hypothalamus and striatum in a negative energy context. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9: 98.
- Robbe D., Buzsáki G.* Alteration of theta timescale dynamics of hippocampal place cells by a cannabinoid is associated with memory impairment. *J. Neurosci.* 2009. 29: 12597–12605.
- Robin L.M., Oliveira da Cruz J.F., Langlais V.C., Martin-Fernandez M., Metna-Laurent M., Busquets-Garcia A., Bellocchio L., Soria-Gomez E., Papouin T., Varilh M., Sherwood M.W., Belluomo I., Balcells G., Matias I., Bosier B., Drago F., Van Eeckhaut A., Smolders I., Georges F., Araque A., Panatier A., Oliet S.H.R., Marsicano G.* Astroglial CB₁ Receptors Determine Synaptic D-Serine Availability to Enable Recognition Memory. *Neuron.* 2018. 98: 935–944.e5.
- Rogeberg O.* Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2013. 110: 4251.
- Romigi A., Bari M., Placidi F., Marciani M.G., Malaponti M., Torelli F., Izzi F., Prosperetti C., Zannino S., Corte F., Chiaromonte C., Maccarrone M.* Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2010. 51: 768–772.
- Russo E.B.* Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br. J. Pharmacol.* 2011. 163: 1344–1364.
- Russo E.B.* Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front. Integr. Neurosci.* 2018. 12: 51.
- Russo E.B.* Cannabis and epilepsy: an ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav.* 2017a. 70: 292–297.
- Russo E.B.* History of cannabis as medicine: nineteenth century irish physicians and correlations of their observations to modern research, in *Cannabis Sativa L. Botany and Biotechnology*, eds S. Chanda, H. Lata and M. Elsohly (Switzerland: Springer International Publishing), (2017b). 63–78.
- Sagar K.A., Gruber S.A.* Interactions between recreational cannabis use and cognitive function: lessons from functional magnetic resonance imaging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019. 1451: 42–70.
- Sara S.J.* Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem.* 2000. 7: 73–84.
- Scheggia D., Zamberletti E., Realini N., Mereu M., Contarini G., Ferretti V., Managò F., Margiani G., Brunoro R., Rubino T., De Luca M.A., Piomelli D., Parolaro D., Papaleo F.* Remote memories are enhanced by COMT activity through dysregulation of the endocannabinoid system in the prefrontal cortex. *Mol. Psychiatry.* 2018. 25: 2529–2541.
- Schoeler T., Bhattacharyya S.* The effect of cannabis use on memory function: an update. *Subst. Abuse Rehabil.* 2013. 4: 11–27.
- Scholes-Balog K.E., Martin-Iverson M.T.* Cannabis use and sensorimotor gating in patients with schizo-

- phrenia and healthy controls. *Human Psychopharmacology*. 2011. 26: 373–385.
- Schweinsburg A.D., Brown S.A., Tapert S.F.* The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Current Drug Abuse Reviews*. 2008. 1: 99–111.
- Schweinsburg A.D., Schweinsburg B.C., Medina K.L., McQueeney T., Brown S.A., Tapert S.F.* The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *J. Psychoactive Drugs*. 2010. 42: 401–412.
- Schuster R.M., Gilman J., Schoenfeld D., Evenden J., Hareli M., Ulysse C., Nip E., Hanly A., Zhang H., Evins A.E.* One Month of Cannabis Abstinence in Adolescents and Young Adults Is Associated With Improved Memory. *J. Clin. Psychiatry*. 2018. 79 (6). pii: 17m11977.
- Scott J.C., Wolf D.H., Calkins M.E., Bach E.C., Weidner J., Ruparel K., Moore T.M., Jones J.D., Jackson C.T., Gur R.E., Gur R.C.* Cognitive functioning of adolescent and young adult cannabis users in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Psychol. Addict. Behav*. 2017. 31: 423–434.
- Scott J.C., Slomiak S.T., Jones J.D., Rosen A.F.G., Moore T.M., Gur R.C.* Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018. 75: 585–595.
- Scott J.C., Rosen A.F.G., Moore T.M., Roalf D.R., Satterthwaite T.D., Calkins M.E., Ruparel K., Gur R.E., Gur R.C.* Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. *Neuropsychopharmacology*. 2019. 44: 1362–1369.
- Scuderi C., Esposito G., Blasio A., Valenza M., Arietti P., Steardo L.Jr., Carnuccio R., De Filippis D., Petrosino S., Iuvone T., Di Marzo V., Steardo L.* Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by β -amyloid peptide. *J. Cell Mol. Med*. 2011. 15: 2664–2674.
- Shimasue K., Urushidani T., Hagiwara M., Nagao T.* Effects of anandamide and arachidonic acid on specific binding of (+)-PN200-110, diltiazem and (–)-desmethoxyverapamil to L-type Ca²⁺ channel. *Eur. J. Pharmacol*. 1996. 296: 347–350.
- Shubina L., Aliev R., Kitchigina V.* Attenuation of kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of endocannabinoid transport and degradation in guinea pigs. *Epilepsy Res*. 2015. 111: 33–44.
- Shubina L., Aliev R., Kitchigina V.* Endocannabinoid-dependent protection against kainic acid-induced long-term alteration of brain oscillations in guinea pigs. *Brain Res*. 2017. 1661: 1–14.
- Sokolic L., Long L.E., Hunt G.E., Arnold J.C., McGregor I.S.* Disruptive effects of the prototypical cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol and the fatty acid amide inhibitor URB-597 on go/no-go auditory discrimination performance and olfactory reversal learning in rats. *Behav Pharmacol*. 2011. 22: 191–202.
- Solowij N., Jones K.A., Rozman M.E., Davis S.M., Ciarrochi J., Heaven P.C., Lubman D.I., Yücel M.* Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011. 216: 131–144.
- Solowij N., Michie P.T.* Cannabis and cognitive dysfunction: Parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J. Psychiatry Neurosci*. 2007. 32: 30–52.
- Solowij N., Pesa N.* Cognitive abnormalities and cannabis use. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2010. 32: S31–S40. University Press. pp. 91–102.
- Solowij N., Pesa N.* Cannabis and cognition: Short and long-term effects. In: Castle D., Murray R., D'Souza D.C., editors. *Marijuana and Madness*. 2012: 2nd ed. Cambridge: Cambridge. University Press, pp. 91–102.
- Stone J.M., Morrison P.D., Nottage J., Bhattacharyya S., Feilding A., McGuire P.K.* Delta-9-tetrahydrocannabinol disruption of time perception and of self-timed actions. *Pharmacopsychiatry*. 2010. 43: 236–237.
- Su S.H., Wang Y.Q., Wu Y.F., Wang D.P., Lin Q., Hai J.* Cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2 and fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 may protect against cognitive impairment in rats of chronic cerebral hypoperfusion via PI3K/AKT signaling. *Behav. Brain Res*. 2016. 313: 334–344.
- Sugarman D.E., Poling J., Sofuoglu M.* The safety of modafinil in combination with oral 9-tetrahydrocannabinol in humans. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2011. 98: 94–100.
- Suleymanova E.M., Borisova M.A., Vinogradova L.V.* Early endocannabinoid system activation attenuates behavioral impairments induced by initial impact but does not prevent epileptogenesis in lithium-pilocarpine status epilepticus model. *Epilepsy Behav*. 2019. 92: 71–78.
- Suleymanova E.M., Shangaraeva V.A., van Rijn C.M., Vinogradova L.V.* The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats. *Neuroscience*. 2016. 334: 191–200.
- Suliman N.A., Taib C.N.M., Moklas M.A.M., Basir R.* Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) Induce

- Neurogenesis and Improve Cognitive Performances of Male Sprague Dawley Rats. *Neurotox Res.* 2018. 33: 402–411.
- Suzuki A., Josselyn S.A., Frankland P.W., Masushige S., Silva A.J., Kida S.* Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J. Neurosci.* 2004. 24: 4787–4795.
- Tait R.J., Mackinnon A., Christensen H.* Cannabis use and cognitive function: 8-year trajectory in a young adult cohort. *Addiction.* 2011. 106: 2195–2203.
- Tagliaferro P., Javier Ramos A., Onaivi E.S., Evrard S.G., Lujilde J., Brusco A.* Neuronal cytoskeleton and synaptic densities are altered after a chronic treatment with the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2. *Brain Res.* 2006. 1085: 163–176.
- Takahashi R.N., Pamplona F.A., Fernandes M.S.* The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. *Neurosci. Lett.* 2005. 380: 270–275.
- Tanveer R., Gowran A., Noonan J., Keating S.E., Bowie A.G., Campbell V.A.* The endocannabinoid, anandamide, augments Notch-1 signaling in cultured cortical neurons exposed to amyloid-beta and in the cortex of aged rats. *J. Biol. Chem.* 2012. 287: 34709–34721.
- Terranova J.P., Storme J.J., Lafon N., Perio A., Rinaldi-Carmona M., Le Fur G., Soubrie P.* Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology.* 1996. 126: 165–172.
- Theunissen E.L., Hutten N.R.P.W., Mason N.L., Toennes S.W., Kuypers K.P.C., Ramaekers J.G.* Neurocognition and Subjective Experience Following Acute Doses of the Synthetic Cannabinoid JWH-018: Responders Versus Nonresponders. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019. 4: 51–61.
- Tinklenberg J.R., Melges F.T., Hollister L.E., Gillespie H.K.* Marijuana and immediate memory. *Nature.* 1970. 226: 1171–1172.
- Tsou K., Brown S., Sanudo-Pena M.C., Mackie K., Walker J.M.* Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1998. 83: 393–411.
- Tzadok M., Uliel-Siboni S., Linder I., Kramer U., Epstein O., Menascu S., Nissenkorn A., Yosef O.B., Hyman E., Granot D., Dor M., Lerman-Sagie T., Ben-Zeev B.* CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current Israeli experience. *Seizure.* 2016. 35: 41–44.
- Van Cauwenbergh C., Van Broeckhoven C., Slegers K.* The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet. Med.* 2015. 18: 421–430.
- Van der Stelt M., Di Marzo V.* Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection, *Neuromol. Med.* 2005.7: 37–50.
- Van der Stelt M., Mazzola C., Esposito G., Matias I., Petrosino S., De Filippis D., Micale V., Steardo L., Drago F., Iuvone T., Di Marzo V.* Endocannabinoids and beta-amyloid-induced neurotoxicity *in vivo*: Effect of pharmacological elevation of endocannabinoid levels. *Cell Mol. Life Sci.* 2006. 63: 1410–1424.
- Van Esbroeck A.C.M., Janssen A.P.A., Cognetta A.B. III, Ogasawara D., Shpak G., van der Kroeg M., Kantae V., Baggelaar M.P., de Vrij F.M.S., Deng H., Allarà M., Fezza F., Lin Z., van der Wel T., Soethoudt M., Mock E.D., den Dulk H., Baak I.L., Florea B.I., Hendriks G., De Petrocellis L., Overkleeft H.S., Hankemeier T., De Zeeuw C.I., Di Marzo V., Maccarrone M., Cravatt B.F., Kushner S.A., van der Stelt M.* Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. *Science.* 2017. 356: 1084–1087.
- Van Sickle M.D., Duncan M., Kingsley P.J., Mouihate A., Urbani P., Mackie K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J.S., Marnett L.J., Di Marzo V., Pittman Q.J., Patel K.D., Sharkey K.A.* Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005. 310: 329–332.
- Van Wingerden M., Vinck M., Lankelma J., Pennartz C.M.* Theta-band phase locking of orbitofrontal neurons during reward expectancy. *J. Neurosci.* 2010. 30: 7078–7087.
- Varvel S.A., Anum E.A., Lichtman A.H.* Disruption of CB1 receptor signaling impairs extinction of spatial memory in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2005. 179: 863–872.
- Varvel S.A., Lichtman A.H.* Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. 301: 915–924.
- Varvel S.A., Wise L.E., Niyuhire F., Cravatt B.F., Lichtman A.H.* Inhibition of fatty-acid amide hydrolase accelerates acquisition and extinction rates in a spatial memory task. *Neuropsychopharmacology.* 2007. 32: 1032–1041.
- Verrico C.D., Gu H., Peterson M.L., Sampson A.R., Lewis D.A.* Repeated Δ^9 -tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: persistent effects selective for spatial working memory. *Am. J. Psychiatry.* 2014. 171: 416–425.

- Verrico C.D., Jentsch J.D., Roth R.H.* Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse*. 2003. 49: 61–66.
- Vilela L.R., Medeiros D.C., de Oliveira A.C.P., Moraes M.F., Moreira F.A.* Anticonvulsant effects of N-arachidonoyl-serotonin, a dual fatty acid amide hydrolase enzyme and transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV1) channel blocker, on experimental seizures: the roles of cannabinoid CB1 receptors and TRPV1 channels. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014. 115: 330–334.
- Von Ruden E.L., Jafari M., Bogdanovic R.M., Wotjak C.T., Potschka H.* Analysis in conditional cannabinoid 1 receptor-knockout mice reveals neuronal subpopulation specific effects on epileptogenesis in the kindling paradigm. *Neurobiol. Dis.* 2015. 73: 334–347.
- Wadsworth E.J., Moss S.C., Simpson S.A., Smith A.P.* Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. *Journal of Psychopharmacology*. 2006. 20: 14–23.
- Wallace M.J., Blair R.E., Falenski K.W., Martin B.R., DeLorenzo R.J.* The Endogenous Cannabinoid System Regulates Seizure Frequency and Duration in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. 307: 129–137.
- Weil A.T., Zinberg N.E.* Acute effects of marijuana on speech. *Nature*. 1969. 222: 434–437.
- Wiley J.L., Marusich J.A., Huffman J.W.* Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci.* 2014. 97: 55–63.
- Wimmer G.E., Shohamy D.* Preference by association: how memory mechanisms in the hippocampus bias decisions. *Science*. 2012. 338 (6104): 270–273.
- Wise L.E., Long K.A., Abdullah R.A., Long J.Z., Cravatt B.F., Lichtman A.H.* Dual fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase blockade produces THC-like Morris water maze deficits in mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2012. 3: 369–378.
- Wheeler D.S., Chang S.E., Holland P.C.* Odor-mediated taste learning requires dorsal hippocampus, but not basolateral amygdala activity. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. 101: 1–7.
- Wilson R.I., Nicoll R.A.* Endocannabinoid signaling in the brain. *Science*. 2002. 296: 678–682.
- Yanes J.A., Riedel M.C., Ray K.L., Kirkland A.E., Bird R.T., Boevig E.R., Reid M.A., Gonzalez R., Robinson J.L., Laird A.R., Sutherland M.T.* Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2018. 32: 283–295.
- Yucel M., Solowij N., Respondek C., Whittle S., Fornito A., Pantelis C., Lubman D.I.* Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of General Psychiatry*. 2008. 65: 694–701.
- Xu D., Miller S.D., Koh S.* Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. 7: 195.

CANNABINOID, ENDOCANNABINOID SYSTEM AND COGNITIVE FUNCTIONS: FOES OR FRIENDS?

V. F. Kitchigina[#]

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino, Russia

[#]*e-mail: vkitchigina@gmail.com*

Cannabinoids are natural compounds found in hemp (*Cannabis sativa*). Scientific interest in cannabinoids arose after the discovery of the main psychoactive component in cannabis, Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Subsequently, receptors on which it acts were identified in the brain, as well as ligands of these receptors, endogenous cannabinoids (ECs), which together with the enzymes of their synthesis, transport and degradation form the endocannabinoid system (ECS).

Interest in ECs has steadily increased in recent years, especially after the discovery of their important role in cognitive functions. They are regulators of synaptic transmission in the brain, mediate numerous forms of plasticity and control neural energy metabolism. They exert their influence through a number of mechanisms and interactions with neurotransmitters, neurotrophic factors and neuropeptides. The main function of ECs in the brain is to perform retrograde synaptic signaling and neuromodulation, owing to which cell homeostasis is maintained.

Information on the effect of cannabinoid drugs on cognitive functions is very contradictory. The reasons for the contradictions may lie in the fact that strict scientific data from clinical and socio-

logical studies are not yet sufficient, and in experiments on animals, different authors use different methods and approaches for influencing the EC system. Thus, the effects may vary depending on the drugs used, their dose and method of administration, as well as on the tasks and experimental conditions selected for testing.

There is extensive literature indicating the protective effect of the ECS activation in neurodegenerative diseases in humans and in models of cognitive deficiency in animals. This review discusses evidence of the effects of (endo)cannabinoids and activation of the EC system on cognitive functions in the normal brain and in neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease and temporal lobe epilepsy. Possible causes of inconsistencies in available data are also discussed.

Keywords: endocannabinoids, retrograde transmission, cognitive functions, learning, memory, consolidation, neurotransmitters, Alzheimer's disease, temporal lobe epilepsy, protection

ACKNOWLEDGMENTS

The reported study was funded by RFBR, project number 19-11-00001; project supported by the RFBR: No. 19-115-50094.

The author gratitude to Lyubov Vladimirovna Shubina for discussing the facts used in the article.

УДК 612.82

КОГНИТОМ: В ПОИСКАХ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОНАУЧНОЙ ТЕОРИИ СОЗНАНИЯ

© 2021 г. К. В. Анохин^{1,2,*}

¹ Институт перспективных исследований мозга, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, Россия

*e-mail: kanokhin@gmail.com

Поступила в редакцию 27.08.2020 г.

После доработки 05.10.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Несмотря на огромный объем фактов, современная нейронаука пока не дает удовлетворительного объяснения природы разума (mind) и сознания (consciousness). Сегодня основные поиски ответа на эти вопросы сосредоточены вокруг проблемы нервных основ сознания. В настоящей работе проанализированы важнейшие характеристики сознания и сформулированы требования, которым должна отвечать объясняющая его фундаментальная научная теория. С помощью этих критериев разобраны наиболее обсуждаемые нейронаучные теории сознания. Показано, что среди них есть те, которые удовлетворяют некоторым из ключевых требований, но нет ни одной, которая отвечала бы им всем. Я предложу, что для нейронаучного понимания сознания необходимо начать рассматривать мозг не как коннектом — нейронную сеть, а как когнитом — нейронную гиперсеть, состоящую из нейронных групп со специфическими когнитивными свойствами. Структура когнитома тождественна структуре разума, а сознание есть специфический процесс широкомасштабной интеграции когнитивных элементов в этой нейронной гиперсети.

Ключевые слова: мозг, сознание, разум, нейронная сеть, нейронная гиперсеть, когнитом

DOI: 10.31857/S0044467721010032

ВВЕДЕНИЕ

Для науки о мозге нет более важной задачи, чем объяснить природу субъективного мира — решить многовековую проблему *разум-мозг* (mind-brain problem). Мы можем обозначить ее как “главную проблему” (MAIN problem — Mind-brAIN problem), стоящую перед современной нейронаукой. Принимая во внимание всю историю устремлений человека понять сущность собственного “Я”, можно ожидать, что решение “главной проблемы” явится крупнейшим научным достижением, сопоставимым по значению с эволюционной теорией происхождения видов.

Как и в случае дарвиновской революции, это решение вряд ли придет в результате какого-то отдельного наблюдения или эксперимента. Для него потребуются усилия особого рода — разработка фундаментальной теории когнитивных систем, обладающих свойствами

разума и сознания. Такая теория должна проникнуть в сущность “главной проблемы”, предложить ее принципиальное решение и выступить в роли концептуального каркаса для исследования универсальных принципов происхождения, организации и функционирования когнитивных систем.

Поиски такой теории активно ведутся в последние годы. Их отличительной чертой стала концентрация усилий на проблеме сознания и его соотношения с мозгом. Стремительный рост числа работ на эту тему отмечается в последние 30 лет (Baars, 1988, 1997; Edelman, 1989, 2004; Edelman, Tononi, 2000; Massimini, Tononi, 2018; Dennet, 1991; Crick, 1994; Penrose, 1994; Chalmers, 1996; Searle, 1997; Damasio, 1999; Koch, 2003, 2012, 2019; Gray, 2004; Dehaene, 2015; Аллахвердов, 2000; Соколов, 2008; Васильев, 2009; Дубровский, 2015). Эта проблема сегодня нередко обозначается как “трудная проблема” сознания.

Ее суть составляет давно известный вопрос: “каким образом материя мозга производит субъективное явление” (Павлов 1951, с. 247) или, в физикалистской формулировке Д. Чалмерса, предложившего выражение “the hard problem of consciousness”, “вопрос о том, как и почему физические процессы порождают субъективное сознание” (Chalmers, 2010, с. 105). Еще одна формулировка “трудной проблемы” – почему обработка мозгом информации не протекает “в темноте” свободно от внутренних ощущений, почему выполнение мозгом когнитивных и поведенческих функций сопровождается субъективным опытом? (Chalmers, 1996).

Сосредоточение современных исследований именно вокруг проблемы сознания обосновывается двумя причинами. Во-первых, сознание наиболее существенно для всей нашей психической жизни (Chalmers, 1996), включая даже и неосознаваемые ментальные процессы (Searle, 2000). Во-вторых, “сознание – это то, что делает проблему разума и тела действительно трудноразрешимой” (Nagel, 1974, р. 435). Современные исследования проблемы *сознание-мозг* движимы надеждой, что, решив эту “трудную проблему”, мы автоматически получим решение и “главной проблемы” – *разум-мозг*. Это было бы элегантным решением. Однако правомерность такого переноса внимания с “главной проблемы” на “трудную проблему” далеко не очевидна и требует специального рассмотрения.

Настоящая работа состоит из четырех частей. В первой выделены основные характеристики предмета современных исследований – феномена сознания. Во второй разбран список требований, которым должно отвечать научное объяснение сознания. В третьей части эти критерии использованы, чтобы оценить наиболее влиятельные современные нейронаучные теории сознания. Критический анализ показывает, что ни одна из них не отвечает требованиям к действенной теории сознания. Их наиболее заметным общим недостатком является то, что они не имеют ясной нейробиологической концепции носителя субъективного опыта – той системы, в которой протекают процессы сознания.

В четвертой части работы предлагается другой подход к решению “трудной проблемы” сознания и “главной проблемы” нейронауки. Я буду утверждать, что успех понимания природы сознания критически зависит от создания развернутой нейронаучной те-

рии носителя сознательного опыта – того, что веками называлось “разум” (mind). Мы не можем рассчитывать полноценно понять процессы в системе, не имея понимания ее устройства и структуры. Разум, в конструктивном истолковании этого термина, как раз и является той особой структурой, в которой протекают специфические лишь для нее процессы – сознание.

Чтобы отделить это значение разума как когнитивной структуры от других смыслов данного термина, я использую понятие “когнитом” (Анохин, 2012). В отличие от нематериального *res cogitans*, когнитом будет рассматриваться как высокопорядковая структура головного мозга – нейронная гиперсеть (Анохин, 2015). Сознание согласно этому подходу является особой формой динамики в этой гиперсети – широкомасштабной интеграцией ее когнитивных элементов. Объяснить сознание можно лишь имея теорию когнитома – мозга как нейронной гиперсети.

1. СОЗНАНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДМЕТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Вначале определим сам предмет настоящего исследования – сознание. Подчеркнем, что нам пока не требуется развернутое научное определение сознания. На данном этапе нас интересует определение не объясняющее, а объясняемое, т.е. не *explanans*, а *explanandum*. Другими словами, нам необходимо выделить в понятии “сознание” те его ключевые характеристики, которые были накоплены многовековым опытом употребления этого термина и которым должно быть дано объяснение в научной теории.

В целом этот подход может выразиться в простом изначальном определении сознания, встречающемся в последнее время в философских и нейронаучных работах:

“Часто можно услышать, что “сознание” пугающе трудно определить. Но если мы говорим об определении в терминах здравого смысла, достаточном для определения цели исследования, в противоположность точному научному определению того рода, которое обычно приходит в конце научного исследования, то это слово не кажется мне трудным для определения. Вот определение: Сознание состоит из внутренних, качественных, субъективных состояний и процессов восприятия или осознания. Сознание, определяемое таким образом, начинается, когда мы просыпа-

емся утром от сна без сновидений, и продолжается до тех пор, пока мы снова не засыпаем, не умираем, не впадаем в кому или иным образом не становимся “бессознательными”. Оно включает в себя огромное разнообразие осознаний, которое мы считаем характерным для нашей бодрствующей жизни. Оно включает в себя все: от ощущения боли до зрительного восприятия объектов, до состояния тревоги и депрессии, до разгадывания кроссвордов, игры в шахматы, попыток вспомнить номер телефона своей тети, споров о политике или просто желания оказаться где-нибудь в другом месте. Сновидения по этому определению являются формой сознания, хотя, конечно, они во многих отношениях весьма отличаются от сознания при бодрствовании” (Searle, 2000, с. 559).

Это определение вполне соответствует нашему интуитивному пониманию сознания. Однако в качестве рабочего определения цели исследования оно все же недостаточно. Чтобы оценить, достигнута ли цель, она должна быть адекватно параметризована. Продвижение в этой проблеме уже само является началом теоретической работы, поскольку для сознания не существует систематического и общепризнанного каталога признаков, которые служили бы предметом объяснения в научной теории (Metzinger, 2003; 2009). Настоящий раздел будет посвящен решению этой задачи.

Отметим сразу, что на данном этапе параметризации мы не должны стремиться к исчерпывающему перечислению всех возможных свойств сознания. В ходе работы над фундаментальной теорией сознания предстоит еще многое узнать о нем, и некоторые выделяемые сегодня детали могут оказаться незначимыми, уйти на второй план или быть поглощенными более общими категориями. Тем не менее для начала этой работы нам нужно иметь достаточно дифференцированное определение сущностных свойств сознания, которое могло бы далее направлять разработку теории.

Прежде чем мы приступим к этому анализу, я хотел бы указать на сопровождающую его проблему. С одной стороны, наше собственное сознание неразрывно сплетено с языком и отражает общественное сознание, наши соотношения с культурой. Но, с другой стороны, свойства субъективного опыта вызревали на протяжении геологических эпох и его базовые формы присутствуют у многих

видов животных. Фундаментальная теория сознания должна начинаться с объяснения именно этих основополагающих свойств сознания. Насколько оно может быть успешным на языке, категории которого определялись и формировались в соответствии с запросами специфической для человека социальной практики — отдельный и серьезный вопрос. И все же в данной работе мы будем ставить своей целью понимание именно базовых характеристик сознания, относящихся к универсальным свойствам любого феномена субъективного опыта.

1.1. Начальная параметризация сознания

Многомерность понятия сознания всегда составляла одну из главных сложностей для его объяснения. С этим был также связан долгий негласный запрет на использование термина “сознание” в нейронаучных исследованиях. Один из основателей когнитивной нейронауки Дж. Миллер писал: «Сознание — это слово, затертое миллионами языков... Может быть, нам следует запретить это понятие на десятилетие или два, пока мы не сможем разработать более точные термины для различных употреблений, которые сейчас затушевывает “сознание”» (Miller, 1962). Однако и четверть века спустя в Международном словаре психологии С. Сазерленд был вынужден дать следующее определение: “Сознание: обладание восприятиями, мыслями и чувствами; осведомленность. Этот термин невозможно определить иначе, как в терминах, которые непонятны без предварительного понимания того, что означает сознание... Об этом не было написано ничего стоящего прочтения” (Sutherland, 1996).

Отложим оценочную сторону этого высказывания до результатов анализа конкретных теорий сознания и сосредоточимся на описательной части определения. Отметим вначале, что оно дает характеристику сознания через перечисление трех других ментальных процессов — восприятия, мышления и ощущения. Это, безусловно, придает определению черты циркулярности. Однако обратим внимание, что все три понятия соответствуют одной и той же общей характеристике сознания, данной более века назад У. Джеймсом, использовавшим для нее выражение “поток сознания”: сознание — это не вещь, а процесс, возникающий вследствие взаимодействия мозга, тела и среды (James, 1978).

Заметим также, что это описание сознания устойчиво в веках — оно касается все тех же процессов, которые почти 400 лет назад Р. Декарт понимал под термином *cogitatio*: “все то, что происходит в нас таким образом, что мы воспринимаем его непосредственно сами собою; и поэтому не только понимать, желать, воображать, но также чувствовать означает здесь то же самое, что мыслить (*cogitare*)”. (Декарт, 1950, с. 429). Можно видеть, что знаменитое декартовское “*je pense...*”, *cogito*, означало нечто большее, чем мышление, и идея существования включала для него более широкий спектр ментальных процессов, ассоциируемых нами сегодня с общим понятием “сознание” (Searle, 2000; Koch, 2019).

В совокупности, мы должны сделать из этого важный вывод, что в состав предмета фундаментальной теории сознания должны входить не только феномены мышления и восприятия, но и все остальные виды субъективных процессов и состояний: чувства, ощущения, эмоции, мотивации.

Этот набор явлений часто объединяют под терминами “опыт”, “субъективный опыт” или “субъективная реальность” — “сознание — это субъективный опыт” (Tononi et al., 2016), “сознание обладает специфическим и неотъемлемым качеством субъективной реальности” (Дубровский, 2015). Интегральное понятие субъективной реальности как раз охватывает большое разнообразие видов явлений: ощущения, восприятия, чувства, мысли, намерения, желания, волевые усилия и т.д. (Дубровский, 2015). Все они попадают в категорию качественных состояний сознания. Другим термином, обозначающим сознание с этой качественной стороны, является понятие “квалиа” (*qualia*), часто используемое в англоязычной аналитической философии для обозначения субъективного аспекта состояния сознания, его внутренне узнаваемых качественных признаков, особенности “каково это”; а также понятие “феноменальное”, более используемое в европейской философии.

Возвращаясь к определению сознания, данному Сазерлендом, обратим внимание на четвертый термин, отделенный от первых трех точкой с запятой, подчеркивающей его не рядоположенность предыдущим, — осведомленность (*awareness*). Осведомленность или осознание также характеризует свойство сознания как активного состояния. Однако

оно описывает его уже не со стороны его качественного содержания, а как процесс доступа субъекта к этому качественному содержанию. “Ментальное состояние является сознательно доступным, если субъект имеет определенный вид доступа к содержанию этого состояния. Точнее, состояние является осознанным, если в силу наличия этого состояния его содержание доступно для вербального сообщения, для рационального вывода и для сознательного контроля поведения.” (Chalmers, 2010, с. 503). Некоторые исследователи полагают, что именно особенность сознательного доступа является главной определяющей чертой сознания: “Подлинным сознанием следует считать сознательный доступ — тот простой факт, что обычно, когда мы бодрствуем, все, на чем мы решаем сосредоточиться, может стать сознательным.” (Dehaene, 2015, с. 9).

Американский философ Н. Блок зафиксировал эти разные стороны, выделенные Сазерлендом в определении сознания, как две его разные формы: феноменальное сознание (*phenomenal consciousness, P-consciousness*), обладающее свойствами квалиа, и сознание доступа (*access consciousness, A-consciousness*) — функциональную доступность той или иной информации всем частям когнитивной системы (Block, 1995, 2004). Его аргумент в пользу такой демаркации заключается в наличии фактов двойной диссоциации этих форм сознания, когда каждая из них может наблюдаться без второй. Сторонники этой точки зрения отождествляют феноменальное сознание с квалиативными свойствами опыта и считают, что проблема его объяснения и есть “трудная проблема” сознания, определяющая “разрыв в объяснении” (Levine, 1983) соотношения сознания и мозга (Young, 2003; Bayne, 2009; Block, 2012). А проблема осознанного доступа, согласно этой точке зрения, относится к числу “легких проблем” сознания и она решается средствами когнитивной науки и нейронауки. Однако другие исследователи не принимают это разделение сознания на две отдельные формы (Chalmers, 1997; Cohen, Dennett, 2011, Schlicht, 2012; Dehaene, 2015), и по этому вопросу ведется активная дискуссия (Kouider et al., 2012; Block, 2012, Mashour et al., 2020).

1.2. “Что”: качественные свойства сознания

Сознание отличается от всех других известных феноменов своими уникальными качественными свойствами. Обозначим их здесь термином “что”. Современные исследователи приводят перекрывающиеся наборы таких отличительных свойств. Рассмотрим некоторые из них.

I. Сёрл. Важнейшие свойства сознания (Searl, 2000):

A. Важнейшее свойство сознания — сочетание качества, субъективности и целостности.

1. Качественность: каждое сознательное состояние имеет определенное качественное ощущение.

2. Субъективность: сознательные состояния существуют только тогда, когда их переживает какой-то субъект — человек или животное.

3. Целостность: все сознательные переживания в любой момент жизни агента являются частью единого сознательного поля.

B. Некоторые другие свойства:

4. Сознательные состояния обычно обладают “интенциональностью”, тем свойством ментальных состояний, посредством которого они направляются на объекты и ситуации в мире.

5. Сознательные состояния характеризуются различием между центром и периферией внимания.

6. Все сознательные переживания существуют в том или ином настроении.

7. Все сознательные состояния имеют измерение удовольствия / неудовольствия.

8. Сознательные состояния отличаются ситуативностью, они связаны с положением дел в мире.

9. Сознательные состояния имеют гештальтную структуру — организацию выроденных перцептивных стимулов в когерентные перцептивные формы.

10. Сознательные состояния несут чувство знакомости.

II. Дж. Эдельман. Отличительные свойства сознательных состояний (Edelman, 2003):

1. Сознательные состояния целостны, интегрированы и сконструированы мозгом.

2. Они могут быть чрезвычайно разнообразными и дифференцированными.

3. Они упорядочены во времени, последовательны и изменчивы.

4. Они отражают связывание различных модальностей.

5. Они обладают конструктивными свойствами, включая гештальт, замыкание и феномены заполнения.

6. Они демонстрируют интенциональность с широким содержанием.

7. Они имеют обширный доступ и обладают ассоциативностью.

8. У них есть центр, периферия, окружение и пограничные аспекты.

9. Они подвержены модуляции внимания, от фокальной до диффузной.

10. Они отражают субъективные чувства, квалиа, феноменальность, настроение, удовольствие и неудовольствие.

11. Они связаны с ситуативностью и положением в мире.

12. Они порождают чувство знакомости или ее отсутствия.

III. А. Дамасио: Определяющие свойства сознательных состояний (Damasio, 2010):

1. Они всегда имеют содержание (они всегда о чем-то).

2. Они всегда воспринимаются как интегрированная совокупность частей.

3. Они всегда выявляют различимые качественные свойства по отношению к различным содержаниям.

4. Они всегда содержат обязательный аспект чувствования — они ощущаются как нечто для нас.

IV. Дж. Тонони. Важнейшие свойства сознания (Tononi, 2017):

1. Сознание существует внутренне: мое переживание (experience) реально.

2. Сознание структурировано: каждое переживание имеет внутреннюю структуру, состоящую из феноменальных различий, связанных вместе различными способами, которые существуют внутри него.

3. Сознание специфично: каждое переживание имеет специфическую форму — определенную композицию специфических феноменальных различий, связанных вместе различными способами и тем самым отличающихся особым образом от других переживаний.

4. Сознание целостно: каждое переживание не сводимо к не зависящим друг от друга компонентам.

Таблица 1. Отличительные свойства сознания
Table 1. Characteristic features of consciousness

№	Свойство сознания	I	II	III	IV	Прототипическое свойство	Специфика у сознания	Разновидность свойства
1	реальность	✓			✓	каузальность (К)	квалитативность	особый вид К
2	субъективность	✓	✓			индивидуальность (И)	квалитативность	особый вид И
3	дифференцированность		✓		✓	дифференцированность (Д)	квалитативность	особый вид Д
4	целостность	✓	✓	✓	✓	целостность (Ц)	квалитативность	особый вид Ц
5	качественность	✓	✓	✓	✓	специфичность (С)	квалитативность	особый вид С
6	интенциональность	✓	✓	✓		специфичность (С)	квалитативность	особый вид С
7	разнообразность		✓		✓	разнообразность (Р)	квалитативность	особый вид Р
8	определенность		✓		✓	определенность (О)	квалитативность	особый вид О
9	ситуативность	✓	✓			вписанность (В)	квалитативность	особый вид В
10	временная структура		✓		✓	временная структура (ВС)	квалитативность	особый вид ВС

5. Сознание определено: каждое переживание очерчено по своему содержанию и пространственно-временной зернистости.

Объединим эти списки в таблицу из десяти наиболее часто упоминаемых отличительных свойств сознания (табл. 1). Анализируя ее, можно отметить, что почти все перечисленные в ней свойства могут быть представлены как специфические варианты более базовых биологических категорий. Дифференцированность и интегрированность, специфичность и индивидуальность, определенность и разнообразность, временная структура и вписанность в среду характеризуют многие физиологические процессы и состояния у организмов, не обладающих сознанием или не пользующихся им в этих процессах. Будучи помноженными на одно единственное свойство, выделенное в пятой строке – особое качество субъективных явлений, их квалитативность, квалиа, они приводят ко всем остальным отличительным характеристикам сознания.

Так, субъективность может быть рассмотрена как квалитативный вариант свойства индивидуальности сложной системы. Дифференцированность сознания может являться частным проявлением общего принципа дифференцированности процессов и состояний организма, который, будучи умноженный на квалитативность составляющих сознание элементов, дает особый вид дифференцированности. Целостность сознания может быть представлена как частный случай интегрированности, объединяющей в данном случае специфические элементы субъективного опыта и т.д.

Это, безусловно, не снимает вопроса о специфике конкретных механизмов интеграции, дифференциации и других свойств в сознательной системе. Это также не означает, что все разнообразие субъективных феноменов, входящих в сложную структуру сознания, должно сводиться исключительно к квалиа. Однако отмеченное обстоятельство позволяет сфокусировать теорию на задаче объяснения, в первую очередь, именно основ квалитативности субъективного опыта. Если теория сможет сделать это в естественно-научных понятиях, то есть надежда, что и другие специфические характеристики сознания получат свое закономерное объяснение.

1.3. “Где” и “когда”: динамические аспекты сознания

В ходе начальной параметризации сознания мы выделили два его базовых свойства. Во-первых, это качественные характеристики феноменальных состояний – “что”. Во-вторых, это специфические операции над этими состояниями, обеспечивающие доступ субъекта к их содержанию. Сами эти процессы недоступны осознанию, но составляют непрменные компоненты любого явления сознания, которые обязана объяснить фундаментальная теория. Их можно было бы обозначить общим термином “как”. Более детальное их рассмотрение показывает, что это “как”, по-видимому, следует разделить на “как” в смысле “где” и “как” в смысле “когда”.

I. Где. Аспект “как” в смысле “где” относится к тому факту, что и само субъективное состояние и доступ к нему разворачиваются в

некоем пространстве. Что это за пространство, и что в нем в этот момент происходит? Это, возможно, один из самых сложных вопросов в проблеме “сознание и мозг”. Если оставить гипотезы прошлых веков о желудочках мозга и эпифизе, то за последние десятилетия в качестве критических областей, отвечающих за сознание, выдвигался целый реестр мозговых структур, начиная от ретикулярных ядер ствола мозга, ядер таламуса, структур дорзального и вентрального зрительного пути, лимбических структур, гиппокампа, клауструма, до разных регионов неокортекса (Laureys et al., 2015). В отношении локализации сознания в коре в последние годы ведется оживленная дискуссия между сторонниками взглядов, что его можно более прицельно сосредоточить в задних сенсорных или же передних исполнительных областях неокортекса. Вместе с тем против каждой из этих теорий могут быть выдвинуты серьезные контраргументы (Laureys et al., 2015). Одним из способов примирить эти противоречия являются попытки интегрировать перечисленные регионы мозга в единые нейросетевые архитектуры (Hunt, Schooler, 2019).

Однако, возможно, вопрос еще более сложен. Во-первых, обратим внимание, что ответ на вопрос “где” в терминах топографии мозга млекопитающих мало подходит для фундаментальной теории сознания. Он не обладает тем масштабом универсальности, который соответствовал бы распространенности феноменов субъективного опыта в мире животных с разной организацией нервной системы (Edelman et al., 2005; Edelman, Seth, 2009; Burghardt, Bekoff, 2009; Ginzburg, Jablonka, 2019). Если, как считается, субъективные ощущения способны испытывать, например, птицы (Birch et al., 2020) и некоторые виды головоногих моллюсков (Godfrey-Smith, 2016; Mather, 2019; Birch et al., 2020), то ответ на вопрос “где”, выраженный в терминах структур головного мозга млекопитающих, мало что даст для понимания субъективного опыта в нервной системе вороны или осьминога.

Но наибольший недостаток существующих подходов к решению вопроса “где”, часто обозначаемого как поиск нервных коррелятов сознания (Crick, Koch, 1990), состоит в том, что любое перечисление только нейроанатомических структур и протекающих в них нейрофизиологических процессов оставляет нерешенной задачу сцепления “где” с

“что” — с особым субъективным содержанием состояния сознания. Это как раз тот самый, отмеченный философами, “разрыв в объяснении” (Levine, 1983). В разработке фундаментальной теории сознания мы будем исходить из того, что она будет успешной, только если укажет на способ этого сцепления. Решение данной задачи может потребовать перехода теории от топографического пространства нервной системы того или иного вида организмов в высокопорядковое топологическое пространство когнитивной системы. В этом пространстве качественные свойства субъективного опыта, рассмотренные ранее под термином “что”, должны сохраняться независимо от изменчивых деталей строения конкретного типа нервной системы.

II. Когда. Аспект “как” в смысле “когда” относится к пороговым условиям сознательного доступа, процессу “глобального воспламенения” (global ignition) (Dehaene, Changeux, 2005; 2011), обеспечивающему появление специфического осознанного состояния. Далеко не все ментальные состояния становятся осознанными — случаи подпорогового восприятия, ложной слепоты (blindsight), бессознательной веры, влияющей на поведение субъекта, иллюстрируют это. “Когда достаточное количество областей мозга соглашается в оценке важности поступающей сенсорной информации, они синхронизируются в крупномасштабное состояние глобальной коммуникации. Обширная сеть воспламеняется вспышкой активации высокого уровня — и природа этого воспламенения объясняет наши эмпирические опознавательные признаки сознания” (Dehaene, 2015). Значительная доля современных нейронаучных исследований сознания посвящена выяснению нейробиологических механизмов этого “когда” и “как” — процессов в нейронной сети мозга, обеспечивающих ее “глобальное воспламенение” (Noy et al., 2015; Levy et al., 2016; Noel et al., 2019; Mashour et al., 2020).

Еще одно рассмотрение аспекта “когда” выдвигается в высокопорядковых (higher-order) теориях сознания, утверждающих, что граница между осознаваемыми и неосознаваемыми состояниями определяется моментом осознания собственных когнитивных процессов. “Именно благодаря восприятию наших собственных восприятий последние становятся феноменально сознательными. ... воспринимая свое восприятие красноты, я

осознаю ее; и именно последнее осознание делает первое феноменально сознательным.” (Carruthers, 2017). Высокопорядковые теории сознания также ставят перед нейронаукой вопрос о том, когда и при каких условиях низкопорядковые когнитивные процессы преодолевают порог осознания и становятся феноменальными (Carruthers, 2017).

В какой мере “где” и “когда” являются самостоятельными механизмами сознания или же разными аспектами рассмотрения одного и того же процесса сознательного доступа, предстоит понять в ходе исследований. Пока у нас нет достаточно ясного понимания глубинной сущности процессов, стоящих за этими категориями, мы будем разделять их.

Таким образом, мы выделили три базисные стороны любого субъективного опыта, условно обозначенные нами как “что”, “где” и “когда”. Существуют ли другие фундаментальные компоненты, которых недостает в этом описании сознания?

1.4. “Кто”: скрытый ингредиент в определениях сознания

Основной тезис настоящего раздела состоит в том, что все определения сознания опираются на еще одну, как правило, скрытую, но неизменную составляющую часть — “кто”. “Кто” служит носителем “что” — источником всех квалиа; определяет “когда” — выступает генератором их надпороговой активации; и является системой, “где” происходит их осознание — служит реципиентом этих качественных состояний. Посмотрим с этой точки зрения на некоторые из описаний сознательного опыта.

“Ибо если я скажу “я вижу” и “я иду” и сделаю отсюда вывод, что “я существую”, и буду разуметь действия, совершаемые моими глазами или ногами, то заключение не будет настолько непогрешимым, чтобы я не имел основания в нем сомневаться, так как я могу думать, что вижу или хожу, хотя бы я не открывал глаз и не трогался с места, как бывает подчас во сне и как могло бы быть даже, если бы я вовсе не имел тела. Если же я подразумеваю только действия моей мысли или моего чувства, иначе говоря мое внутреннее сознание, в силу которого мне кажется, будто я вижу или хожу, то заключение настолько правильно, что я в нем не могу сомневаться, ибо оно относится к душе, которая одна лишь

способна чувствовать и мыслить каким бы то ни было образом.” (Декарт, 1950, с. 428—429).

“Сознание — это не просто бодрствование. Проснувшись, я не стал рассеянно оглядываться по сторонам, впитывая в себя все виды и звуки, как будто мое бодрствующее сознание никому не принадлежало. Напротив, я почти мгновенно, без малейших колебаний, без малейших усилий, понял, что это я сижу в самолете, возвращаясь домой в Лос-Анджелес с длинным списком дел до конца дня, ощущая странное сочетание усталости от путешествия и энтузиазма по поводу того, что ждет впереди, интересуясь взлетно-посадочной полосой, на которую мы приземлимся, и внимательно следя за регулировкой мощности двигателя, которая доставит нас на землю. Несомненно, бодрствование было обязательным для этого состояния, но бодрствование вряд ли было его главной особенностью. Что это была за главная особенность? Это факт, что бесчисленное множество содержимого, отображаемого в моем сознании, независимо от того, насколько ярко или хорошо оно упорядочено, через невидимые нити, которые свели эти содержания вместе, связано со мной, владельцем моего разума, в движущемся вперед пиршестве, которое мы называем самостью. И не менее важен факт, что связь эта была мною ощутима.” (Damasio, 2010, с. 3).

“Когда я смотрю на красную книгу, я могу сообщить о наличии книги (“есть красная книга”), я могу рассуждать по этому поводу (например, сделать вывод, что я, должно быть, положил ее туда, когда читал вчера), и я могу использовать ее присутствие в сознательном управлении моим поведением (например, когда я беру книгу и кладу ее обратно на полку). Таким образом, мое восприятие красной книги дает мне соответствующий доступ к информации о красной книге. Мое состояние восприятия здесь — сознательный доступ. Можно также сказать, что в таком случае субъект осознает доступ к соответствующему объекту. Итак, здесь я осознаю красную книгу. Точно так же многие из моих перцептивных состояний являются сознательными, как и многие из моих эмоциональных и когнитивных состояний.” (Chalmers, 2010, с. 503).

“Сознание существует внутренне. Мой опыт реален ... — например, я вижу свою спальню — это единственный факт, в котором я могу быть немедленно и абсолютно уверен;

более того, он существует для меня с моей внутренней субъективной точки зрения. Сознание структурировано. ... В рамках одного и того же опыта я могу видеть разные места в визуальном пространстве, разные цвета, разные объекты, объекты определенных цветов в определенных местах и так далее. Сознание специфично. ... Мое восприятие спальни здесь и сейчас — это то, что она есть, кровать, тело на ней, книжный шкаф, синяя книга на левой полке книжного шкафа и так далее. Более того, мой текущий опыт неизбежно отличается от других переживаний, содержащих другие объекты и цвета, звуки и запахи, или опыт чистой тьмы и тишины и так далее. Сознание едино. ... Я переживаю всю визуальную сцену, а не левую сторону зрительного поля зрения, независимую от правой стороны, и наоборот. Более того, я вижу предмет, лежащий на столе, как книгу, а не как набор признаков.” (Tononi, 2017, с. 243–244).

Эти и многие другие характеристики сознания, данные разными авторами в разные времена и с разными намерениями, содержат один общий компонент: местоимения “я” и “мой”. Мы так часто используем их, что обычно не даем себе отчета в их опорной роли в собственных словах и мыслях. Однако стоит убрать их из приведенных выше описаний сознания, и весь их смысл теряется. Само понятие субъективного опыта уже предполагает существование субъекта, которому принадлежит этот опыт. Как отмечал Г. Фреге, “чувственное впечатление зеленого, которым я обладаю, возникает только благодаря мне: я являюсь его носителем. ... Ощущение невозможно без ощущающего. Внутренний мир предполагает того, внутри кого он существует.” (Фреге, 1918/2000).

Это означает, что категория “кто” также обязана входить в число неотъемлемых ингредиентов полноценного описания сознания.

В философии вопрос что такое “Я” занимает выдающееся место. Как отмечают Гинзбург и Яблонка, точек зрения на природу “Я” существует больше, чем самих философов (Ginsburg, Jablonka, 2019, с. 175). Введение Декартом понятия “вещь мыслящая” (*res cogitans*), по сути, было попыткой решения именно этого вопроса в его соотношении с субъективным опытом: “А что это такое — вещь мыслящая? Это нечто сомневающееся, понимающее, утверждающее, отрицающее, желаемое и не желаемое, а также — облада-

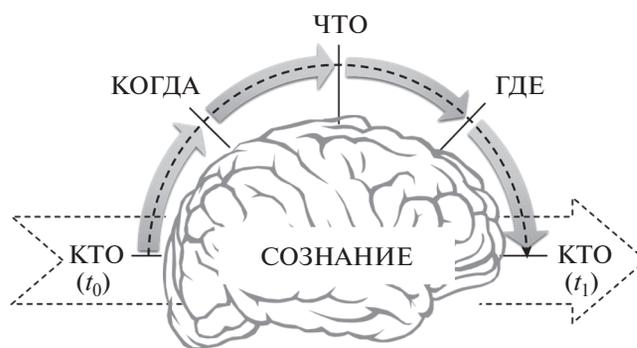


Рис. 1. Основные ингредиенты универсального эпизода сознания.

Fig. 1. Major constituents of universal episode of consciousness.

ющее воображением и чувствами” (Декарт, 1994, с. 24). Велико также число теорий личности в психологии (Hjelle, Zielgler, 1992). Однако в нейронаучных теориях концепция “кто” практически не разработана. На мой взгляд, это является основной причиной затруднений в современных попытках научного понимания сознания. В заключение статьи я предложу план действий по преодолению этого недостатка.

1.5. “Кто”, “что”, “где” и “когда” эпизода сознания

Итак, сознание имеет особые качественные свойства и специфические операциональные особенности. И те и другие — атрибуты когнитивного агента и не могут быть поняты без понимания устройства последнего. Поэтому описание любого эпизода сознания требует категорий “кто”, “что”, “где” и “когда”. Мы можем изобразить разворачивающийся при этом процесс в виде схемы (рис. 1).

- Любой эпизод сознания развивается в структуре когнитивного агента (КТО).
- В какой-то момент времени часть когнитивных элементов этой системы активируется до надпорогового уровня (КОГДА).
- Их совместная активность создает уникальную по содержанию интеграцию — состояние сознания (ЧТО).
- Такая группа активных элементов обретает каузальный доступ в глобальное пространство других когнитивных элементов системы (ГДЕ).
- Результатом является изменение целостного состояния когнитивного агента (КТО).

Таким образом, каждый элементарный эпизод субъективного опыта — это всплеск специфической по своему субъективному качеству глобальной активности в когнитивном агенте, неважно, порожден ли он внешними или внутренними условиями. Искомая фундаментальная теория обязана объяснить нейронаучную конкретику “кто-что-где-когда”, составляющих этот универсальный сознательный эпизод.

2. ТРЕБОВАНИЯ К НАУЧНОЙ ТЕОРИИ СОЗНАНИЯ

Прежде чем начинать работу над теорией сознания, уже имея очерченный предмет ее объяснения, необходимо определиться с тем, каким требованиям должно соответствовать это объяснение. Что значит объяснить сознание? Как мы узнаем, что уже получили объяснение базовых “кто-что-где-когда” сознания и можем перейти к пониманию его более высокопорядковых свойств? Об этих условиях оценки необходимо договориться еще до начала разработки теории, чтобы иметь возможность объективно определить достижение ею результата в конце пути.

Ниже будет разобран ряд критериев, которым должно соответствовать полноценное научное объяснение сознания. Однако вначале необходимо устранить одно важное заблуждение, препятствующее прогрессу в решении этой задачи.

2.1. Что значит понятие сознание?

Как следует из предыдущего анализа, современные представления о сознании сосредоточились на специфических качествах субъективного опыта (Chalmers, 1996, 2010; Block, 2004, Edelman, 2004; Tononi, 2012; Tononi, Koch, 2015; Koch, 2019). Часто это выражается в определении сознания через ощущение “каково-это-быть” (Chalmers, 1996, 2010; Koch, 2019), сформулированном в известной статье Т. Нагеля “Каково быть летучей мышью?”:

“Тот факт, что организм имеет сознательный опыт вообще, в фундаментальном смысле означает, что существует нечто, что значит *быть* этим организмом ... Организм имеет сознательные ментальные состояния, если и только если существует нечто, каково *быть* этим организмом *для самого* этого организма.

Мы можем назвать это субъективным характером опыта.” (Nagel, 1974).

Нередко вслед за этим делается вывод, перекрывающий любую возможность последующего научного решения проблемы. Его логика примерно такова: даже если наука преуспеет в раскрытии всех эволюционных корней и нервных основ сознания, это ничего не даст для понимания главного свойства сознания — “каково-это-быть”. Другими словами, мы вынуждены признать, что проблема соотношения разума и тела так же когнитивно закрыта для людей, как квантовая механика для зебр (McGinn, 2000).

Эта аргументация, конечно, не нова. Знаменитое “не знаем и никогда не узнаем” Дюбуа-Реймона основывалось на этой же логике. Полтора века назад Ф. Энгельс, разбирая ее, использовал вместо примера летучей мыши с ее своеобразными органами эхолокации, муравья с его специфическими органами химической рецепции. Рассматривая возможность объективного научного познания восприятия муравьем этих химических сигналов, чувственно не доступных нам самим, он отмечает: “Разумеется, мы никогда не узнаем, *в каком виде* воспринимаются муравьями химические лучи (сигналы). Кого это огорчает, тому уж ничем нельзя помочь” (Энгельс, 1961, с. 554). Л.С. Выготский, приводящий эту цитату полувеком позже, продолжает: “Заметим кстати, что на этом психологическом примере можно видеть, как не совпадают в психологии факт научный и факт непосредственного опыта. Оказывается, можно изучать, как видят муравьи, и даже как они видят невидимые для нас вещи, и не знать, какими эти вещи являются муравьям, т.е. возможно устанавливать психологические факты, отнюдь не исходя из внутреннего опыта, иначе говоря не субъективно. Энгельс даже, видимо, считает это последнее для научного факта неважным: кто этим огорчается, говорит он, тому ничем нельзя помочь” (Выготский, 2000, с. 30).

Сегодня мы знаем о нервных механизмах такого вида чувственного познания и биологических причинах его ограниченности гораздо больше, чем во времена Энгельса и Выготского. Исходя из этого, я разделю принципиальные способы понимания субъективных явлений на два: зеркальный и научный.

Способ I — зеркальное познание. Этот биологически важный способ познания сформир-

ровался в эволюции нервной системы у социальных организмов (Panksepp, Panksepp, 2013; Chen et al., 2018). В его основе лежит способность одной когнитивной системы сопереживать психологическое состояние другой родственной ей системы за счет резонансной активации в своем когнитивном аппарате элементов, зеркальных по отношению к активированным когнитивным элементам второй системы (Keysers, Gazzola, 2017; Spunt, Adolphs, 2019; Kingsbury et al., 2019). Такая резонансная активация элементов когнитивного аппарата дает познающему субъекту способность частичного воспроизведения и, таким образом, эмпатического понимания ментальных ощущений, которые испытывает познаваемый субъект. Не только люди, но и другие виды социальных животных используют этот важный инструмент познания (Panksepp, Panksepp, 2013; de Waal, Preston, 2017). В рамках определенной эволюционной гомологии ментальных процессов он способствует даже межвидовому эмпатическому взаимодействию, например, между собакой и человеком (Harris, Prouvost, 2014; Van Bourg et al., 2020).

Однако существенным ограничением зеркального способа познания является необходимость совпадения когнитивных структур и элементов двух субъектов по познаваемому параметру. Это полностью невозможно даже у представителей одного вида. Как заметил один из участников семинаров по сознанию у Ф. Крика: “Я не только не знаю, каково это быть летучей мышью, я даже не знаю, каково это быть моей женой”.

Рассматривая логический перенос от вывода об ограниченности чувственного способа познания к заключению о принципиальной невозможности понять сознание, А. Тьюринг писал: “если следовать этому взгляду, то окажется, что единственный способ убедиться, что данный человек действительно мыслит, состоит в том, чтобы стать именно этим человеком. Фактически эта точка зрения является солипсистской.” (Turing, 1950, с. 446).

Способ II – научное познание. Научное познание существенно расширило горизонты человеческого понимания. В отличие от зеркального, оно охватывает объекты и события, к которым у него нет непосредственного чувственного или, тем более, сочувственного доступа. В этом модусе понять субъективное состояние означает не ощутить “каково это” в виде когнитивного резонанса собственных

ментальных состояний, а объяснить данное явление с помощью научной теории. “Когда мы говорим, что понимаем группу природных явлений, мы имеем в виду, что нашли конструктивную теорию, охватывающую эту группу явлений” (Эйнштейн, 1965, с. 247). Понять в этом случае означает “понять эмпирическую закономерность как логическую необходимость” (Эйнштейн, 1965, с. 265), при которой “мы хотим, чтобы наблюдаемые факты логически следовали из нашей концепции реальности” (Einstein, Infeld, 1938). Применительно к естественно-научному пониманию сознания это означает нахождение теорией таких основополагающих принципов, из которых с неизбежностью следуют факты субъективности, квалиа, ощущений “каково-это-быть”. С помощью подобной теории мы хотим узнать, почему и как природа привела к возникновению таких когнитивных систем, и как она неизменно достигает этого результата в каждом из рождающихся на свет сознательных организмов.

Безусловно, оба способа познания комплексны и каждый дает то, на что не способен другой. Однако в контексте целей настоящей работы отметим четыре важных обстоятельства.

1) Зеркальное познание, даже в случае его успешности, ограничено. “Кто-то другой может испытывать *сострадание* ко мне; но при этом моя боль всегда будет принадлежать мне, а его сострадание – ему. Он не испытывает моей боли, а я не испытываю его сострадания.” (Фреге, 2000).

2) Зеркальное познание того или иного конкретного психологического состояния, даже в случае его успешности, не обладает универсальностью. Оно не позволяет перенести достигнутое резонансное понимание на другие случаи субъективного опыта. Для этого необходима единая теория.

3) Зеркальное познание не обладает никакой объяснительной силой при решении “трудной проблемы” сознания. Оно не дает ответа на вопрос – почему выполнение мозгом определенных когнитивных и поведенческих функций сопровождается субъективным опытом, а не протекает “в темноте” (Chalmers, 2010). В лучшем случае, оно позволяет ощутить, каково то или иное субъективное состояние, но не предоставляет каких-либо способов узнать, “почему природа является именно такой, а не другой”. Этот вопрос

может быть разрешен только в рамках научного модуса познания.

4) Зеркальное познание бесполезно для понимания субъективного опыта у систем, устройство и эволюция которых сильно отличаются от нашей. Одной из актуальных проблем такого рода является вопрос о существовании сознания у осьминогов, возможность которого активно обсуждается в исследованиях последнего времени (Godfrey-Smith, 2016; Ginsburg, Jablonka, 2019; Mather, 2007, 2019; Birch et al., 2020). Осьминоги имеют ноцицептивные нейронные системы, воспринимающие повреждающие стимулы (Crook et al., 2013, Andrews et al., 2013), – испытывают ли они боль? Они демонстрируют игровое поведение (Kuba et al., 2006; Mather, Anderson, 2013) – испытывают ли они при этом положительные эмоции? Они способны обучаться, наблюдая за поведением других осьминогов (Fiorito, Scotto, 1992), – протекают ли у них при этом резонансные эмпатические процессы? Нервная система осьминога устроена так, что церебральные ганглии и брахиальное сплетение – нервное кольцо, охватывающее основание щупалец, обладают достаточной функциональной независимостью (Godfrey-Smith, 2016; Carls-Diamante, 2017) – может ли быть так, что они обладают и двумя относительно независимыми восприятиями мира? Нейронные сети каждого из щупалец осьминога также относительно автономны, осьминоги предпочитают разные конечности для разных видов своей активности, при этом конечности функционируют отчасти независимо от мозга (Godfrey-Smith, 2016; Schnell et al., 2020) и обладают механизмами самоузнавания, предотвращающими их интерференцию друг с другом (Nesher et al., 2014), – не может ли быть так, что они имеют даже не две, а девять систем опыта и сознания (Birch et al., 2020)?

Зеркальный способ познания не может помочь в ответе на эти вопросы. Научная теория сознания, напротив, призвана решить:

1. Что такое любое субъективное состояние, в чем его сущность?
2. Обладает ли осьминог субъективными состояниями?
3. В каких когнитивных модальностях, регистрах опыта они лежат?
4. Почему у осьминога возникают субъективные состояния?

5. Как нервная система осьминога генерирует эти состояния?

6. При каких условиях и в какие именно моменты они возникают?

7. Где в пространстве нервной системы осьминога они возникают?

8. Насколько эти состояния целостны и исключительны?

9. Варьируют ли они по выраженности и как ее измерить?

Если мы будем иметь фундаментальную научную теорию сознания, то на некоторые из этих вопросов мы получим ответы не только для осьминога, но и для любого сознательного существа, например, человека. Для решения других из них потребуются знание специфики устройства когнитивной системы осьминога, организации его нервной сети, ее архитектуры и связей, особых процессов когнитивной дифференциации и интеграции в ней. Но и здесь только научная теория способна направить исследование, определить необходимые приборы и методы и позволить понять смысл того, что будет наблюдаться в экспериментах. Рассмотрим ключевые требования к такой теории.

2.2. Пять вопросов для теории сознания

Записи Чарльза Дарвина в период открытия принципов естественного отбора показывают, насколько ясно он представлял, что разум и сознание являются продуктами биологической эволюции (Darwin, 1988, p. 539). Для настоящего анализа это означает, что объяснение сознания должно удовлетворять тем же условиям, что и объяснение других биологических явлений. В данной работе я выделю пять таких требований.

Разбирая, какие главные вопросы должна решать теория тех или иных биологических явлений, С. Бреннер отмечал: “Биологи задают о живом организме только три вопроса: как он работает? Как он был построен? И как он получился таким? Это проблемы, воплощенные в классических областях физиологии, эмбриологии и эволюции.” (Brenner, 2012). Схожий набор ключевых вопросов выдвигали и другие выдающиеся биологи-эволюционисты (Huxley, 1942; Mayr, 1961). Однако наибольшее распространение получила формулировка Н. Тинбергена (Tinbergen, 1963). В знаменитой статье, посвященной 60-летию Конрада Лоренца, он отметил, что

биологи, работающие над поведением, поднимают четыре принципиально разных вида вопросов, которые он определил как “ценность для выживания”, “эволюция”, “онтогенез” и “причинность” (Tinbergen, 1963). Хотя Тинбергена интересовало поведение, эти проблемы можно выразить в виде четырех вопросов к любому свойству организма (Bateson, Laland, 2013):

- для чего оно нужно?
- как оно развивалось на протяжении истории вида?
- как оно развивалось в течение жизни индивида?
- как оно устроено и работает?

Вопросы о ценности и эволюции часто обозначаются как вопросы “почему”, а развитьные и механистические – как вопросы “как” (Bateson, Laland, 2013; Nesse, 2018), хотя нередко эти четыре проблемы называют также “четырьмя почему” Тинбергена, потому что они представляют собой четыре способа спросить: “почему это животное ведет себя таким образом?” (Bolhuis, Giraldeau, 2005).

Поскольку мы принадлежим к виду биологических организмов, для которого нет ничего более реального и причинного, чем наше собственное сознание, четыре вопроса Тинбергена распространяемы и на него (Gutfreund, 2018):

1. Каковы функции сознания?
2. Как сознание формируется в эволюции?
3. Как сознание развивается у индивида?
4. Каково устройство сознания?

Однако в отношении сознания мы должны разделить вопрос об онтогенезе на две части. Первая – о видоспецифических закономерностях созревания нервных субстратов сознания в ходе пренатального развития. Это тот этап развития, который был отнесен Бреннером к компетенции эмбриологии. В нем закладываются нервные механизмы и свойства сознания, общие для всех организмов с данным филогенезом.

Вместе с тем у когнитивных организмов, обладающих долговременной пластичностью, морфогенез мозга продолжается и после рождения. В этот период их фенотипическая пластичность выражается в особом виде процессов – обучении и формировании долговременной памяти, накоплении индивидуального опыта. Эта фаза развития и ее специ-

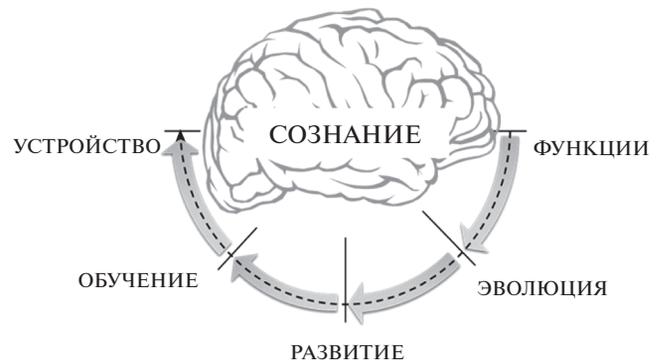


Рис. 2. Ключевые вопросы, стоящие перед теорией сознания.

Fig. 2. Key questions for theory of consciousness.

фические механизмы, протекающие под когнитивным контролем, требуют от теории отдельного объяснения. Поэтому в итоге для организмов, обладающих сознанием, мы можем выделить пять принципиальных вопросов, на которые должна ответить объясняющая его научная теория:

1. Каковы функции сознания?
2. Как сознание формируется в эволюции?
3. Как сознание созревает в ходе эмбриогенеза?
4. Как сознание развивается в процессах обучения?
5. Каково устройство сознания?

Мы можем представить эти пять вопросов как опорные для всех явлений сознания (рис. 2). Их значение, действительно, очень велико. Из ответов на вопросы об устройстве и функциях сознания должна стать понятна его качественная уникальность – его специфические механизмы и его особая причинная сила. Из ответов на вопросы о происхождении должно вытекать понимание, почему сознание обладает такими уникальными свойствами. Как существование биологических видов невозможно понять без теории их происхождения, точно так же существование сознания невозможно по-настоящему понять без теории его происхождения. Если научная теория даст убедительные ответы на все эти пять вопросов, она решит “трудную проблему” – объяснит сознание.

2.3. Циркулярная ловушка вопросов о сознании

Итак, мы разобрали ряд базовых свойств сознания и сжали их до четырех ингредиентов

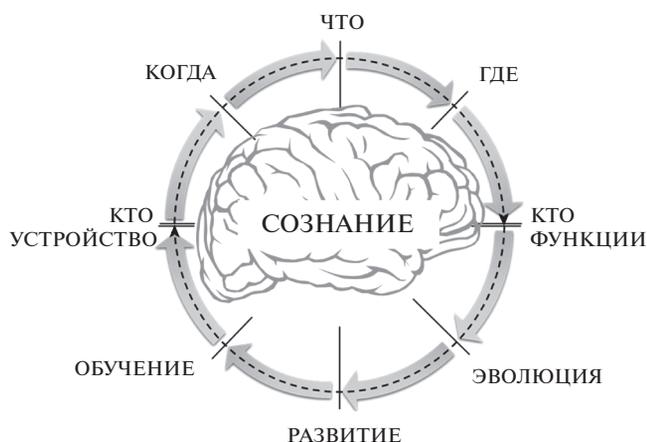


Рис. 3. “Циркулярная ловушка” сознания.
Fig. 3. A “circular trap” of consciousness.

тов: “кто”, “что”, “где”, “когда”. Рассматривая требования к самой теории, мы определили пять ключевых вопросов “как” и “почему”, на которые она обязана ответить. В итоге этого анализа мы можем определить круг вопросов, с которыми должна иметь дело любая успешная теория сознания:

1. Почему и как сознание возникало в эволюции?
2. Как сознание созревает в развитии?
3. Как сознание развивается при обучении?
4. Кто является источником состояний сознания?
5. Когда и как они возникают?
6. Что и как определяет их уникальные свойства?
7. Где и как они реализуются?
8. Кто и почему является их бенефициаром?

Представим их в виде круговой диаграммы, каждая из осей которой соответствует одному из ключевых вопросов (рис. 3).

В совокупности они образуют то, что можно было бы назвать “циркулярной ловушкой” феномена сознания. Ее суть состоит в следующем:

— невозможно по-настоящему понять сущность субъективного опыта (“что”), не понимая устройство его носителя — разума (“кто”);

— невозможно по-настоящему понять устройство разума, не понимая законы его формирования в процессах обучения;

— невозможно по-настоящему понять процессы обучения, не понимая принципов развития нервной системы в онтогенезе;

— невозможно по-настоящему понять принципы развития нервной системы в онтогенезе, не понимая закономерности ее эволюции в филогенезе;

— невозможно по-настоящему понять закономерности эволюции нервной системы в филогенезе, не понимая роль в них нервных механизмов поведения и субъективного опыта (“что”).

В этом замкнутом кольце решение каждого из вопросов зависит от ответа на предыдущий, а последний всегда замыкается на первый. Действенная теория сознания обязана охватить весь этот цикл в целом — другого способа выхода из циркулярной ловушки просто не существует. Это одно из самых сложных требований к теории сознания. Если теория терпит неудачу на каком-то одном из этапов этого цикла, она не может полноценно объяснить и последующий, а это значит, что она не может по существу объяснить ничего.

2.4. Первые принципы теории сознания

Список разбираемых критериев будет недостаточен, если он не будет включать в себя и общие требования к фундаментальной теории, преломленные в отношении специфики теории сознания:

1) Фундаментальная теория должна обладать широким *кругозором*. Искомая теория сознания должна объяснять и предсказывать как можно большее количество явлений в трех областях ее компетенции, которые можно условно обозначить как M_1 , M_3 и N_3 :

M_1 — ментальные явления, наблюдаемые от первого лица, т.е. субъективно;

M_3 — ментальные явления, наблюдаемые от третьего лица, т.е. объективно;

N_3 — нервные явления, наблюдаемые от третьего лица, т.е. объективно.

То, что теория сознания должна одновременно распространяться на все эти три вида феноменов, нетривиально — большинство теорий не выходят за пределы каких-то двух из них. Учитывая обсуждение предыдущих разделов, подобные решения не могут быть признаны удовлетворительными.

2) Фундаментальная теория должна быть *компактной*. Если четыре базисных ингреди-

ента субъективного опыта “кто-что-где-когда” умножить на объяснение их в терминах пяти “как” и “почему”, мы получим двадцать необходимых ответов. Если прибавить к этому требование объяснить и десять выделенных качественных свойств сознания, число требующихся ответов превысит шестьдесят. Если же учесть, что в объяснение сознания должны войти не только онтологический, но и гносеологический (знание), аксиологический (ценность), праксеологический (активность) ракурсы его рассмотрения (Дубровский, 2009), плюс должны быть решены многочисленные вопросы соотношения сознания с бессознательными процессами, восприятием, вниманием, памятью и другими когнитивными категориями, и все эти аспекты необходимо описать для нервных систем столь различных организмов, как, например, головоногих моллюсков, птиц и млекопитающих, то число требуемых объяснений начнет исчисляться сотнями.

Очевидно, что этот объем не может быть обеспечен за счет формулировки самостоятельного ответа на каждый из вопросов. Специальные ответы, вводимые только для решения отдельного вопроса, противоречат идеалу научного объяснения. Его общим принципом является простота фундаментальной теории. Разбирая это требование в отношении физической теории, Эйнштейн отмечал: “Теория преследует две цели: 1. Охватить по возможности все явления в их взаимосвязи (полнота); 2. Добиваться этого, взяв за основу как можно меньше логически независимых понятий и произвольно установленных соотношений между ними (основных законов или аксиом)” (Эйнштейн, 1965, с. 264).

3) В описании Эйнштейна первая цель соответствует нашему понятию *кругозора* теории, а вторая – ее *компактности*. В максимально общем виде мы можем свести эти условия к единственному – *компрессии*. Успешная компрессия в теории проявляется в том, что “теория производит тем большее впечатление, чем проще ее предпосылки, чем разнообразнее предметы, которые она связывает, и чем шире область ее применения” (Эйнштейн, 1965, с. 143). Это требование можно конкретизировать в отношении теории сознания следующим образом:

фундаментальная теория сознания должна с необходимостью выводить максимально большее число феноменов M_1 , M_3 и N_3 из

максимально меньшего числа основополагающих принципов.

Если принять во внимание справедливую критику, что сознание сейчас можно определить лишь в терминах, которые непонятны без предварительного понимания самого смысла сознания (Sutherland, 1996), мы можем сформулировать это требование еще более жестко:

фундаментальная теория сознания должна выводить максимально большее число явлений M_1 , M_3 и N_3 из наименьшего числа основополагающих принципов, которые сами не выражены в терминах субъективного опыта.

Только такие принципы можно назвать первыми принципами фундаментальной теории сознания.

2.5. Что означает фундаментальность теории сознания?

Сформулированное выше требование имеет определяющее значение для решения принципиального вопроса: что такое фундаментальная теория сознания? К каким объяснениям она должна стремиться в отличие от не фундаментальных теорий?

На этот счет возможны две точки зрения. Обе они исходят из того, что такая теория объясняет фундаментальные явления – те, которые не сводимы ни к каким другим более простым. Однако затем они диаметрально расходятся.

Первая из них утверждает, что в фундаментальной теории сознания субъективный опыт должен быть понят как несводимая сущность, заложенная на самом глубоком физическом уровне, подобно таким свойствам, как время, масса и пространство. Согласно одному из сторонников такой точки зрения Д. Чалмерсу, такая “теория сознания будет иметь больше общего с теорией физики, чем с теорией биологии. Биологические теории не включают в себя никаких фундаментальных принципов, поэтому биологическая теория имеет определенную сложность и беспорядок; но теории в физике, поскольку они имеют дело с фундаментальными принципами, стремятся к простоте и элегантности” (Chalmers, 1995, с. 210). Примером одной из научных теорий, основанной на таком понимании сознания, является разбираемая ниже теория интегрированной информации (Tononi, 2017). Авторы, придерживающиеся

такой позиции, как правило, разделяют ту или иную из версий панпсихизма (Chalmers, 2010; Tononi, Koch, 2015; Tononi, 2017; Koch, 2019). Элементарными формами субъективного опыта и определенным уровнем сознания должны, согласно этим теориям, обладать протоны и нейтроны (Koch, 2012, с. 132), фотодиоды (Tononi, 2008, с. 236), термостаты (Chalmers, 1996, с. 294–295), а простые двумерные решетки из большого числа физических элементов могут вообще обладать уровнем сознания, превосходящим человеческий (Tononi, 2014, 2017a, с. 254; 2017b, с. 623–624).

Я буду исходить из принципиально иной позиции. Как и первая, она исходит из нередуцируемости фундаментальных явлений и принципов. Как и первая, она придерживается идеалов простоты и элегантности таких принципов. Но далее второй взгляд радикально отличается от первого. Его можно сформулировать в виде следующих двух положений:

1. В ходе эволюции возникают новые уровни структурной организации материи, имеющие свойства и качества, не объяснимые в терминах чего-либо более простого. В этом смысле эти сущности являются фундаментальными для данного уровня.

2. В составе эволюционирующей организации данного уровня имеются принципы, которые при достаточном времени их действия способны привести к возникновению систем более высокого уровня с их новыми фундаментальными свойствами и качествами.

Таким образом, в рамках данной парадигмы свойства более высоких уровней не сводимы к более низким, но исторически выводимы из них.

Конечно, в русскоязычной литературе эта система взглядов узнаваема как преломление исторического и диалектического материализма (см., напр., Пономарев, 1983; Швырков, 2006; Дубровский, 2009). Конкретизируем ее применительно к рассматриваемой в данной работе проблеме.

Мы будем считать фундаментальной только такую теорию сознания, первые принципы которой принадлежат сугубо биологическому уровню, но при достаточном времени их действия неизбежно приводят к возникновению нередуцируемой специфики когнитивных систем и субъективных явлений. Именно такая фундаментальная теория будет интересовать нас в данном поиске.

Подобный ориентир исключает из нашего дальнейшего рассмотрения все теории сознания, апеллирующие за объяснением к физике (Beshkar, 2020), необычной физике (Penrose, 1994) и тем более выходящим за пределы физики (Eccles, 1990). Отдельно отметим, что вопрос о построении систем с искусственным сознанием в рамках этой методологии обсуждаем, однако принципиально иначе, чем при первой точке зрения.

2.6. Схема оценки теорий сознания

Суммируем все содержание настоящего раздела в виде простой последовательности утверждений:

1. Объяснить сознание означает создать научную теорию сознания.

2. Эта теория должна отвечать на пять вопросов “как” и “почему” в отношении отличительных свойств и ключевых ингредиентов субъективного опыта.

3. Ответы на эти вопросы должны быть совместимы с требованием выхода из “циркулярной ловушки” сознания.

4. Фундаментальная теория сознания должна охватывать своим объяснением максимальное количество феноменов M_1 , M_3 и N_3 , исходя при этом из минимального числа первых принципов.

5. Первые принципы фундаментальной теории сознания должны основываться на понятиях биологического уровня, из которых должно закономерно выводиться возникновение свойств когнитивного уровня.

Составленную нами диаграмму вопросов к научной теории сознания можно использовать для сравнения различных теорий сознания. С этой целью отложим на каждой из осей пять потенциальных уровней обращения теории к вопросу (рис. 4):

- 0 – теория не упоминает данный вопрос;
- 1 – теория ставит данный вопрос, но не предлагает решения;
- 2 – теория ставит данный вопрос и предлагает его решение;
- 3 – теория предлагает решение, привлекая к этому известные факты;
- 4 – теория предлагает решение и объясняет им известные факты;
- 5 – теория предлагает решение и делает с его помощью предсказания.

В итоге мы обладаем схемой, с помощью которой можно провести сравнительный анализ полноты и объяснительной силы различных теорий сознания. При необходимости объяснительный потенциал теории можно подвергнуть измерению и в отношении выделенных в табл. 1 десяти отличительных свойств сознания, оценив их по такой же пятибалльной шкале.

3. НАУЧНЫЕ ТЕОРИИ СОЗНАНИЯ

В современной литературе существует большое число научных теорий сознания (см., напр., Дубровский 2009; Wayne et al., 2009; Schneider, Velmans 2017). В то же время имеется мнение, что “об этом не было написано ничего стоящего прочтения” (Sutherland, 1996). Это едкое высказывание Сазерленда далеко не исключение, и другие авторы тоже считают, что “существует огромное количество теорий о сознании, но очень немногие из них являются обоснованными или даже полезными” (Dehaene, 2011, с. 218).

Настоящий раздел не ставит своей целью систематический обзор и классификацию всех имеющихся научных теорий сознания. Мы применим разработанный набор критериев для оценки лишь четырех наиболее влиятельных нейробиологических теорий. Задачей этого анализа будет выявить те типологические пробелы существующих решений, которые необходимо преодолеть при разработке новой теории.

3.1. Теория селекции нейронных групп

Теория селекции нейронных групп (ТСНГ) — наиболее разносторонняя и детальная из разбираемых здесь теорий. Первоначально она была сформулирована Дж. Эдельманом в виде гипотезы механизма сознания на основе селекции нейронных групп и фазной повторной сигнализации (Edelman, 1978) и затем развита в трилогии монографий (Edelman, 1987, 1988, 1989) и ряде последующих публикаций (Edelman, 1993, 2003, 2004; Tononi, Edelman, 1998; Edelman et al., 2011; Edelman, Gally, 2013).

В исходной работе Дж. Эдельман предложил принцип соматического отбора нейронных групп в головном мозге, обеспечивающий пластичность мозга при взаимоотношениях организма с окружающей средой (Edelman, 1978). При этом он отметил сход-

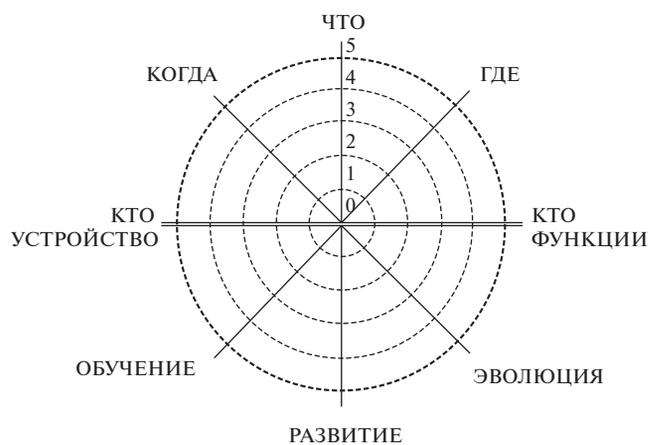


Рис. 4. Диаграмма для оценки объяснительной силы теории сознания.

Fig. 4. Diagram for evaluation of explanatory power of theory of consciousness.

ство этой модели с принципами селекции в иммунной системе. В монографии “Neural Darwinism” эта идея была существенно развита и представлена в качестве общей селекционной теории мозга (Edelman, 1987). В основу теории были положены три принципа: (1) отбор в развитии, (2) отбор на основе опыта и (3) сигнализация путем повторного входа. Единицами отбора в мозге, согласно теории, являются нейронные группы — совокупности от сотен до тысяч нейронов, действующих в нервной системе как функциональные единицы (Edelman, 1987). Отбор в развитии приводит к формированию первичного ассортимента таких нейронных групп в головном мозге, отбор на основе опыта приводит к формированию из них вторичного ассортимента, а механизм повторного входа обеспечивает пространственно-временное увязывание активности этих сформировавшихся нейронных групп при взаимодействии организма с окружающим миром и является нейробиологической основой для возникновения состояний или “сцен” сознания (Edelman, 1987).

Впоследствии были опубликованы две другие части данной трилогии (Edelman, 1988, 1989). В “Topobiology” (Edelman, 1988) излагалась теория эмбриологических механизмов образования первичного репертуара и их отбора при развитии, в отсутствие когнитивных взаимодействий организма и среды. В монографии “Remembered Present. A Biological Theory of Consciousness” (Edelman, 1989) была представлена развернутая

нейронаучная теория сознания — расширенная ТСНГ. Теория утверждает, что основой состояний сознания является особый нервный процесс повторного входа. На критическую роль данного нервного механизма обращают внимание и другие теории (Иваницкий, 1996; Сергин, 1998, 2016; Damasio, 1999; Lamme, 2006; Grossberg, 2013), которые по этому признаку нередко обозначаются как “рекуррентные” теории сознания. Согласно ТСНГ повторный вход характеризуется постоянным двунаправленным обменом сигналами вдоль реципрокных аксональных волокон, связывающих две или более области мозга. Это позволяет широко распределенным в мозге группам нейронов достигать интегрированного и синхронизированного возбуждения, которое и является основой сознания (Edelman, 1989, 1993; Edelman, Gally, 2013). Предполагается, что эти процессы фазной повторной сигнализации связывают нейронные сети сенсорных задних областей коры, осуществляющих перцептуальную категоризацию, с передними областями и лимбическими структурами, поддерживающими ценностные категории организма.

Первоначальная версия ТСНГ подверглась резкой критике со стороны Ф. Крика, не нашедшего в ней, с одной стороны, достаточной оригинальности, с другой — достаточной убедительности (Crick, 1989). Позже теория была расширена и включила гипотезу “динамического ядра” (*dynamic core*), которая описывает таламокортикальную область мозга как функциональный кластер — интеграционный центр сознания (Tononi, Edelman, 1998; Edelman, 2003, 2004). Взаимодействие между различными нейронными группами в динамическом ядре определяет осуществляемые им высокопорядковые дискриминации — квалиа, иными словами, качественную природу сознательного опыта.

Система представлений Эдельмана затрагивает почти весь набор сформулированных нами требований к полноценной теории сознания (рис. 5 (а)). Она обращается к механизмам морфологической эволюции нервной системы, молекулярным и клеточным механизмам развития, формированию репертуара функциональных нейронных групп в эмбриональном периоде, нервным механизмам раннего обучения и обучения во взрослом возрасте, в том числе, ведущего к формированию новых категорий и концепций, роли языка в формировании высокопорядкового

сознания у человека, нейрональным основам квалиа и механизмам их связывания в целостные сцены субъективного опыта, функциональной роли этих субъективных состояний в естественном отборе. Наиболее заметным слабым звеном этой сложной теории является недостаточная проработка ею модели “кто” — самого субъекта, являющегося источником и носителем субъективного опыта. В отличие от других рассматриваемых ниже теорий, ТСНГ обращается к этому вопросу, говоря, что система “кто” представлена регуляторными системами внутреннего гомеостаза тела, преломляющегося через подкорковые гипоталамические центры и лимбические структуры в системы ценностной памяти организма, которые вступают через передние, височные и теменные области коры во взаимодействия с первичными и вторичными сенсорными регионами коры. Согласно теории, именно эти рекуррентные взаимодействия через механизмы повторного входа и процессы перцептуальной категоризации и ведут к явлениям первичного сознания (Edelman, 1989, 2003, 2004). Однако теория не предлагает разработанной модели того, как в “ценностных системах” нейронов голубого пятна, ядер шва и вентральной покрышки среднего мозга, секретирующих норадреналин, серотонин и дофамин, воплощаются качественные категории “ценностей” (Edelman, 1989), в пептидергических нейронах, миндалинах и других подкорковых структурах возникают качественные категории “эмоций” (Edelman, 2003, 2004), и как их циклические взаимодействия с сенсорными регионами неокортекса производят в конечном счете качественную категорию “квалиа”.

3.2. Теория нейронных коалиций

Теория нейронных коалиций была предложена Ф. Криком и К. Кохом первоначально как теория нервных коррелятов сознания, имеющих в своей основе механизмы синхронизации на частоте 40 Гц у обширных популяций нейронов коры головного мозга во время состояний зрительного осознания (Crick, Koch, 1990). Однако позже авторы отошли от утверждения, что гамма-синхронизация является достаточным условием возникновения сознания, и развили более общие взгляды о нейронной коалиции как нейронном корреляте сознания (Crick, Koch, 1998, 2003, 2007; Koch, 2004; Koch et al., 2016).

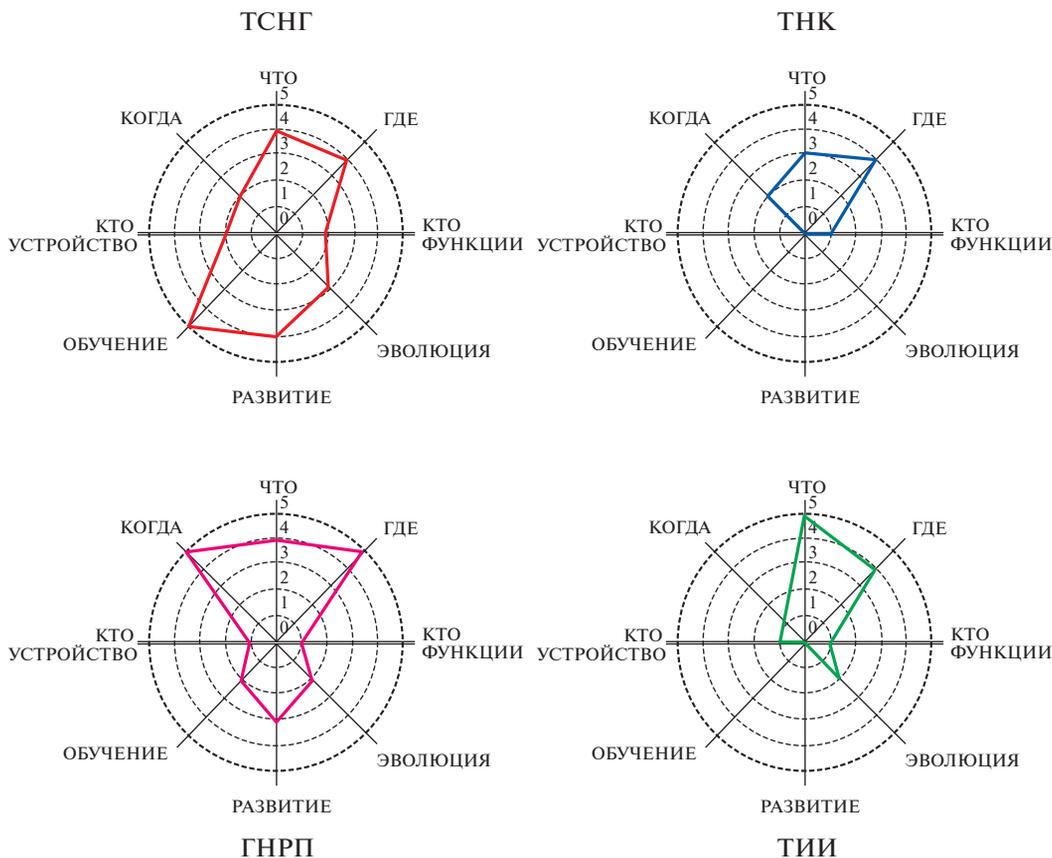


Рис. 5. Объяснительная сила ведущих нейронаучных теорий сознания. ТСНГ – теория селекции нейронных групп; ТНК – теория нейронных коалиций; ГНРП – теория глобального рабочего пространства; ТИИ – теория интегрированной информации.

Fig. 5. Explanatory power of main neurobiological theories of consciousness. TCHG – The Theory of Neuronal Group Selection; THK – The Neuronal Coalition Theory; ГНРП – The Global Neuronal Workspace Theory; ТИИ – The Integrated Information Theory

Согласно этой концепции, многие типы нейронов коры головного мозга, как возбуждающие, так и тормозные, образуют кратковременные объединения, члены которых поддерживают друг друга тем или иным образом, увеличивая активность своих нейронов-собратьев. Победившая коалиция приобретает некоторую устойчивость и воплощает в себе содержание сознания.

Согласно теории, такие нейронные коалиции могут различаться по размеру и характеру (Crick, Koch, 1998, 2007). Так, нейронная коалиция, генерируемая зрительным воображением с закрытыми глазами, может быть менее обширной, чем коалиция, создаваемая ярким и устойчивым зрительным входом. Коалиции во сне могут несколько отличаться от коалиций, формирующихся во время бодрствования. Нейронные коалиции в передней части коры могут иметь несколько

иной характер, чем те, которые формируются в задней части коры. В частности, фронтальные коалиции могут отражать такие чувства, как настроение и, возможно, ощущение “авторства”, связанное с чувством воли. Эти ощущения могут быть более диффузными по своей локализации и продолжаться более длительное время, чем коалиции в задних отделах коры (Crick, Koch, 2007).

Крик и Кох не разбирают детального устройства клеточных коалиций, отмечая только, что сознательный образ конкретного аспекта зрительной сцены предполагает существование небольшой группы нейронов, реагирующих на этот признак как детектор (Crick, Koch, 2007). Кортиковая сеть при этом может быть представлена как состоящая из узлов. Каждый ее узел необходим для появления того или иного аспекта восприятия, который не может стать осознанным, если для

него не существует данного критического узла. Чтобы конкретный признак мог достичь осознания, нейронная активность составляющего его узла должна достичь надпорогового уровня. Это маловероятно, если она не становится членом общей успешной коалиции (Crick, Koch, 2007).

Авторы теории пишут, что идея нейронных коалиций опирается на представление о нейронных ансамблях, высказанное Д. Хеббом (Hebb, 1949). В этом смысле теорию нейронных коалиций можно рассматривать как представителя целого класса “ансамблевых” теорий сознания. Крик и Кох также подчеркивают, что ряд других теорий, среди которых они называют теорию селекции нейронных групп и гипотезу “динамического ядра” Дж. Эдельмана, а также теорию нейронального глобального рабочего пространства С. Дехана и Ж.-П. Шанже, в значительной степени перекрываются с их теорией (Crick, Koch, 2007).

Оценивая данную теорию в рамках сформулированного нами списка требований (рис. 5 (б)), можно видеть, что она адресуется лишь к узкому кругу вопросов, связанных, во-первых, с условиями возникновения состояний сознания, во-вторых, с условиями осознания этих состояний, в-третьих, с нервными коррелятами сознательных состояний и, лишь косвенно, с вопросом о качественном содержании субъективного опыта или с проблемой “смысла в широком плане”, по определению авторов. Таким образом, специализация данной теории лежит в области вопросов “где”, “когда” и, отчасти, “что”. Теория не решает проблему “кто” и не упоминает всего блока вопросов, связанных с историческими факторами — формированием сознания в эволюции, развитии и вследствие обучения.

3.3. Теория глобального нейронного рабочего пространства

Теория глобального нейронного рабочего пространства была выдвинута С. Деханом и соавт. (Dehaene, Nacchache, 2001; Sergent, Dehaene, 2004; Mashour et al., 2020), одним из которых является выдающийся французский нейробиолог Ж.-П. Шанже (Dehaene, Changeux, 2005, 2011). Эта теория представляет собой нейробиологическое расширение когнитивной теории глобального рабочего про-

странства, ранее сформулированной Б. Баарсом (Baars, 1988).

Центральный тезис исходной теории глобального рабочего пространства состоял в том, что элементы перцептивной информации становятся сознательными только тогда, когда они широко транслируются через мозг к другим процессорам информации. Такое глобальное вещание подразумевает, что информация в рабочем пространстве становится доступной для многих локальных процессоров, и именно широкая доступность этой информации, как предполагается, составляет основу для сознательного опыта (Baars, 1988). В качестве структуры мозга, определяющей глобальное рабочее пространство, Баарс предложил расширенную ретикулярно-таламическую активирующую систему.

Гипотеза глобального нейронного рабочего пространства (ГНРП) расширила и детализировала нейробиологическую сторону этих представлений (Sergent, Dehaene, 2004; Dehaene, Changeux, 2005, 2011; Mashour et al., 2020). В дополнение к локализованным, специализированным модульным кортикальным областям, обрабатывающим специфическую информацию, теория вводит второе нейронное рабочее пространство. Оно состоит из широко распределенных по коре длинноаксонных возбуждающих нейронов, образующих взаимосвязанные тракты. Эти нейроны способны избирательно мобилизовать или подавлять вклад специфических процессорных нейронов.

Согласно теории ГНРП, сознание — это общемозговой процесс распределения и совместного использования информации (Dehaene, 2015). При этом субъективное состояние определяется устойчивым возбуждением на несколько сот миллисекунд коалиции из подмножества нейронов рабочего пространства. Данные нейроны кодируют разные аспекты субъективного образа, которые составляют единое интегрированное целое за счет синхронизирующего воздействия нейронов префронтальной коры, имеющих длинноаксонные нисходящие проекции в сенсорные области в задней части коры (Dehaene, Changeux, 2011, Dehaene, 2015, Mashour et al., 2020). Состояние сознания возникает нелинейным образом, называемым в теории “воспламенением” (ignition) (Dehaene, Changeux, 2005). “Воспламенение” характеризуется внезапной когерентной активацией подмножества длинноаксонных нейронов рабочего про-

странства, кодирующих текущее содержание сознания. Этому процессу сопутствуют волна Р3b и вспышка высокочастотных осцилляций, при этом остальная часть нейронов рабочего пространства ингибируется. “Воспламенение” может быть вызвано внешним стимулом, например, при когнитивной задаче, или может произойти спонтанно в состоянии покоя (Dehaene, 2015, Mashour et al., 2020).

Таким образом, главным предметом теории ГНРП являются вопросы “когда” – при каких обстоятельствах и посредством каких механизмов происходит возникновение эпизодов сознания, “где” – посредством каких нервных процессов и где в мозге происходит осознание перцептуальной информации и, отчасти, “что” – в аспекте нервных носителей информации, составляющей содержание сознания (рис. 5 (в)). Теория обращается к вопросам развития сознания в постнатальном онтогенезе человека и других млекопитающих (Dehaene, 2015, Mashour et al., 2020), но не разбирает эволюционные механизмы, развитие нервных субстратов сознания в эмбриогенезе, а также специфические механизмы обучения и памяти, ответственные за формирование индивидуального содержания сознания. Также как другие рассмотренные ранее теории, она не делает попытку ответить на вопрос: “кто” является тем “я”, которое генерирует сознательные состояния и воспринимает возникающую в них когнитивную информацию. Присущая ей и другим рассмотренным здесь теориям проблема магического участия “я” в потоке физиологической активности структур мозга хорошо видна из следующего фрагмента изложения теории:

“Под осознанием определенной информации мы подразумеваем то, что она достигла уровня обработки в мозгу, на котором ею можно поделиться. Поскольку она доступна для совместного использования, ваша область Брока (или ее часть, участвующая в выборе слов, которые вы собираетесь произнести) информируется о содержании того, что вы видите, и вы получаете возможность назвать то, что вы видите. В то же время ваш гиппокамп, возможно, получает информацию о том, что вы только что видели, поэтому вы можете сохранить это представление в памяти. Ваши теменные области также получают информацию о том, что вы видели, чтобы они могли направить внимание или решить, что это не то, чем вы хотите заниматься... и так далее и тому подобное. Критерий сов-

местного использования информации отсылает к нашему ощущению, что всякий раз, когда часть информации осознана, мы можем делать с ней очень широкий спектр вещей. (Dehaene 2011, p. 226–227).

3.4. Теория интегрированной информации

Теория интегрированной информации (ТИИ) была предложена Дж. Тонони, который на протяжении ряда лет являлся сотрудником Дж. Эдельмана и разработал с ним концепцию “динамического ядра” сознания (Tononi, Edelman, 1998). В отличие от других перечисленных здесь теорий, берущих начало либо от нейронауки, либо от психологии, ТИИ исходит из фактов чистой феноменологии, обозначаемых в теории как аксиомы сознания. Теория выделяет пять таких аксиом, исчерпывающе описывающих, по утверждению Дж. Тонони, любое явление субъективного опыта. Для этих аксиом в теории формулируются соответствующие им постулаты – утверждения об устройстве физических механизмов, определяющих указанное феноменологическое свойство и в совокупности необходимых и достаточных для реализации любого из субъективных состояний (Tononi, 2004, 2008, 2012; 2017, Oizumi et al., 2014; Tononi, Koch, 2015; Tononi et al., 2016).

Аксиомы ТИИ гласят, что сущностные свойства сознания таковы. Каждый субъективный опыт: (1) существует внутренне; (2) он структурирован; (3) специфичен; (4) един; (5) определен. Далее ТИИ утверждает, что для каждого из этих специфических свойств феноменального существования должно иметься соответствующее свойство физического существования. Такой физический субстрат сознания (ФСС): (1) должен обладать причинно-следственной силой, обращенной на самого себя; (2) составляющие его части также должны обладать причинно-следственной силой внутри ФСС; (3) ФСС должен предопределять причинно-следственную структуру, которая является специфичной; (4) единой; (5) определенной.

Исходя из этих постулатов, ТИИ описывает ФСС как совокупность элементов, называемых “комплексом”, задающих внутреннюю причинно-следственную структуру определенной и максимально несводимой формы. Эта форма называется в ТИИ “концептуальной структурой”. Концептуальная структура – это совокупность “концептов”, которые

сами являются максимально несводимыми причинно-следственными репертуарами, связанными каузальными отношениями. Причинно-следственный репертуар определяет то, как физические единицы, реализующие концепцию, ограничивают вероятность входных и выходных состояний комплекса в причинно-следственном пространстве. Общая несводимость концептуальной структуры измеряется интегральной информацией “большой фи” (Φ_{max}), а концептов — “малой фи” (ϕ_{max}). Связь концептов между собой осуществляется через такие же максимально нередуцируемые отношения.

Основываясь на этих аксиомах и постулатах, ТИИ выдвигает центральное тождество теории — утверждение, что субъективный опыт идентичен концептуальной структуре. Согласно теории это означает, что каждое свойство существующего опыта должно соответствовать какому-то свойству существующей концептуальной структуры, и наоборот.

Название теории происходит от используемого в ней специфического понятия информации, смысл которого принципиально расходится с классическим понятием Шенноновской информации. В ТИИ вводится представление о внутренней информации. Она отождествляется с описанным выше понятием концептуальной структуры — формы в причинно-следственном пространстве. Эта форма, заданная элементами ФСС, и есть интегрированная информация — содержание сознания (Tononi, 2004, 2008). Такое понятие информации в корне отличается от традиционных представлений о “кодировании”, “обработке” и “передаче” информации в нейронауках и психологии (Oizumi et al., 2014; Tononi, Koch, 2015; Tononi et al., 2016). ТИИ утверждает, что концептуальную структуру (внутренняя информация) невозможно передать через канал связи (внешняя или Шенноновская информация), поскольку ее информационная емкость превышает пропускную способность любого канала. Поэтому сознательная информация согласно ТИИ — это не то, что может передаваться из одной части мозга в другую, как это постулируется, например, в теории ГНРП (Tononi et al., 2016).

В принципе, постулаты ТИИ могут быть использованы для определения того, является ли система элементов сознательной, насколько и каким образом. Однако в силу высокой вычислительной сложности интегрированной информации это невыполнимо

даже для простейших из биологических нервных систем. В качестве приближения к решению этой задачи Тонони и соавт. был предложен индекс сложности возмущения (perturbation complexity index — PCI) (Casali et al., 2013), вычисляемый как нормализованная сложность пространственно-временного паттерна активации коры головного мозга, вызванного воздействием транскраниальной магнитной стимуляции. PCI вычисляет алгоритмическую сложность реакции мозга на возмущение и определяет через это два важных компонента сложности текущего состояния таламокортикальной системы: дифференцированность и интегрированность. Исследования с использованием PCI в качестве опосредованной меры интегрированной информации установили, что потеря и восстановление сознания связаны с распадом и восстановлением способности к интеграции информации по показателю PCI. Это было показано для различных состояний сна (Massimini et al., 2010), наркоза с использованием анестетиков с различными механизмами действия (Sarasso et al., 2015), а также у пациентов с травмами головного мозга (Casali et al., 2013). Однако были высказаны и критические замечания, что PCI не имеет прямого отношения к интегрированной информации и не может служить ее достоверным индикатором (Sitt et al., 2013).

Из данного описания видно, что ТИИ значительно отличается от других теорий своей математической ориентированностью и высокой степенью абстракции. Она проявляется, в частности, в приверженности теории аксиоматическому методу построения, а также в использовании при расчетах интегрированной информации гипотетического субстрата сознания в виде небольших систем из 3–4 логических элементов (Oizumi et al., 2014). Теория делает при этом глобальные выводы о сознании в природе (Tononi, Koch, 2015), в частности, заключение о возможности существования сознания у неорганических систем, таких как фотодиод (Oizumi et al., 2014), или у простых двумерных решеток из большого числа физических элементов (Tononi, 2017).

ТИИ предполагает, что сознание как интегрированная информация является внутренней сущностью системы и, в этом смысле, солипсично (Tononi, 2008). В принципе, оно может существовать само по себе, без всякой функции и цели, даже у полностью пассив-

ной системы, не имеющей никаких контактов с внешним миром (Tononi, 2008). Однако в ходе эволюции, эпигенеза и отбора информационные отношения во внешнем мире могут канализировать эволюцию соответствующих им информационных отношений в системе, способствуя возникновению систем с более высокой интегрированной информацией (Tononi, 2012). Это утверждение теории проверялось в исследованиях на компьютерных моделях искусственных существ — аниматов, эволюционировавших на протяжении десятков тысяч поколений в виртуальной проблемной среде. Результаты симуляции подтвердили предсказание ТИИ: более адаптированные аниматы имели более высокий уровень интегрированной информации в их модельном мозге, и уровень интегрированной информации у аниматов был тем выше, чем выше была сложность среды (Albantakis et al., 2014; Albantakis, Tononi, 2015).

Однако при этом ТИИ не содержит в числе своих постулатов таких основополагающих функций когнитивных систем, как обучение и память (Tononi et al., 2016). Она также не предлагает решения вопроса: “кто” является субъектом в системах, обладающих сознанием, и как именно этот субъект возникает в индивидуальном развитии (рис. 5 (г)).

3.5. Итоги анализа

Задачей настоящего раздела было оценить, в какой степени основные нейронаучные теории сознания предлагают решение для сформулированных нами вопросов. Рассмотрение с этой точки зрения четырех наиболее влиятельных теорий показывает, что:

1. Среди них есть те, которые удовлетворяют некоторым из ключевых требований, но нет ни одной, которая отвечала бы им всем.

2. Ни одна из рассмотренных теорий, за исключением теории селекции нейронных групп, не пытается сколько-либо последовательно связать эволюционные механизмы в филогенезе, развитие нервной системы в эмбриогенезе, преобразование нейронных сетей при обучении и процессы генерации субъективного опыта у взрослого организма, чтобы объяснить, почему сознание закономерно формируется в результате эволюции, развития и обучения.

3. Особенно заметен дефицит всех теорий в области решения проблемы “кто”: научно-го объяснения устройства и возникновения

носителя субъективного опыта — генератора и реципиента состояний сознания.

4. СОЗНАНИЕ И КОГНИТОМ

Располагая всем полученным материалом, вернемся к задачам настоящей работы. Ее целью являлось нахождение путей принципиального решения “главной проблемы” нейронауки — проблемы *разум-мозг* (Mind-brAIN problem — MAIN problem). Как мы видели, современные искания ответов на этот вопрос сосредоточились в области “трудной проблемы” сознания. Оценка наиболее часто обсуждаемых нейронаучных теорий сознания показала при этом, что ни одна из них не отвечает всему кругу сформулированных нами требований. Исходя из жесткой формулировки феномена “циркулярной ловушки”, никакая из этих теорий не дает удовлетворительного объяснения сознания. Проанализируем, чего именно не хватает в них для решения проблемы?

4.1. Фундаментальная сущность когнитивных систем

Отметим прежде всего, что рассмотренные теории не обладают фундаментальностью. Правда, теория интегрированной информации претендует на нее, но ценой столь существенной трансформации самого понятия сознания, что оно оказывается распределенным и по неорганическим системам, существовавшим еще до возникновения жизни (Tononi, 2008, 2017b; Tononi, Koch, 2015; Koch, 2012, 2019). В итоге теория объясняет нечто, но это вовсе не то, что подразумевается под сознанием другими исследователями или соответствует общечеловеческому пониманию этого феномена (Searle, 2013; Cerullo, 2015).

Наиболее приближается к критерию фундаментальности и решению проблемы “циркулярной ловушки” теория селекции нейронных групп. Она делает попытку вывести возникновение сознания из биологических закономерностей эволюции, развития и обучения организмов, обладающих нервной системой, гомеостазом и физиологическими потребностями. Эти системы взаимодействуют с окружающей средой в процессах соматического и естественного отбора, меняющих их морфологию и структуру их нервной системы. Таким образом, эта теория выводит

сознание из биологии и не прибегает к физическому фундаментализму (Edelman, 2003). Поэтому мы можем выбрать ее в качестве прототипа фундаментальной теории в обозначенном нами ранее смысле и проанализировать, каких именно объяснений в ней недостает для полного соответствия нашим требованиям.

Коротким заключением будет, что эта теория, как и все остальные, обладает “слепым пятном” в области проблемы “кто”. Как только речь заходит о том, где разворачиваются когнитивные, ментальные, сознательные процессы, теория обращается к языку анатомических областей и физиологических процессов нервной системы, причем лишь нервной системы млекопитающих. Она оперирует понятиями возбуждения нейронных групп, корреляции клеточных сигналов в слоях, полотнох и нейронных цепях коры, таламических ядер, стриатума, гиппокампа, других подкорковых структур, активности в связывающих их нейронных проекциях. Этот вполне осознанный шаг теория предпринимает, чтобы изгнать из мозга гомункулуса — мистического “кто”, обитающего в пространстве мозга. Теория строится на убеждении, что при наличии процессов отбора в рекуррентных нейронных цепях головного мозга “не нужно вызывать гомункулуса, маленького человечка, живущего в мозгу, чтобы интерпретировать значение восприятия” (Edelman, 2004, с. 46–47).

Аналогичное отношение к проблеме “кто” свойственно и другим теориям, за исключением некоторых взглядов Ф. Крика и К. Коха (Crick, Koch, 2000, 2003, Koch, 2004). “Ужас гомункулуса” (Edelman, 1992, p. 79) выступает устрашением для подавляющего большинства нейронаучных исследователей сознания. Основания для этого очевидны: проблема *quis custodiet ipsos custodes* — кто наблюдает за наблюдающим, проблема регресса в бесконечность. Выход из этого видится единственным — убить гомункулуса или изгнать его из нервной системы. Но необходимо проследить за тем, что далее логически следует из этого решения.

Разберем это на примере теории селекции нейронных групп. Сознание после изгнания гомункулуса представляется в ней как процессы нейрофизиологического уровня, протекающие в “динамической сердцевине” таламокортикального комплекса. Только они, обозначаемые как С'-процессы, могут обла-

дать, согласно теории, причинной силой. А процессы сознания — С-процессы, которые сопровождают С'-процессы, “сами не могут быть причинными” (Edelman, 1992, с. 78). “Таким образом, мы должны заключить, что наша вера в то, что сознание способно выступать причиной событий, представляет собой одно из полезных заблуждений. На самом деле тем, что движет индивидом и ментальными реакциями, является подлежащая нервная активность. ... Философы находят этот набор заключений проявлением эпифеноменализма — что сознание ничего не делает. В действительности же оно служит для информирования нас о наших состояниях мозга и поэтому центрально для нашего понимания.” (Edelman, 2006, с. 92).

Если после знакомства с этими итогами изгнания гомункулуса складывается впечатление сгущающегося тумана, то, на мой взгляд, это ровно то, что на самом деле и происходит. Обратим внимание лишь на наиболее заметные признаки возникающих здесь противоречий: (1) причинную роль играют только нейрофизиологические С'-процессы, (2) а сознательные С-процессы сами не могут быть причинными, (3) но они при этом выполняют функцию информирования “нас” — т.е. того “кто”, который был изгнан как гомункулус из мозга, (4) о “наших”, т.е. “его” состояниях мозга, (5) и поэтому центрально для “нашего”, т.е. “его” понимания.

Другие иллюстрации неизбежности такого присутствия “кто” в определениях сознания были приведены в разделе 1.4.

В настоящей работе мы примем другой подход. Согласно нему, проблема “кто” не решается ни умерщвлением гомункулуса, ни изгнанием его из нервной системы, ни запретом на использование психологических понятий при описании операций мозга, ни сведением психологических процессов к нейрофизиологическим. “Кто” — это не просто совокупность анатомических структур и физиологических процессов центральной нервной системы. “Кто” — это новый фундаментальный уровень существования биологических систем, поднимающий их до категории когнитивных систем. Проблема “кто” может быть действительно решена только реконструкцией этого пути, проделанного природой — логическим выводением специфических структур и процессов субъективного уровня из закономерностей эволюции, индивидуального развития и поведенческих операций

нервной системы у адаптирующихся биологических организмов.

Иными словами, “кто” должен быть не изъят из мозга, а объяснен специальной теорией, адекватно охватывающей его сущность во всей ее специфичности и причинно-следственной силе. Понятия этой теории, сохраняя погруженность в структуры и процессы биологического уровня, должны отражать качественную специфику структур и процессов когнитивного уровня, точно так же, как понятия молекулярной биологии, сохраняя погруженность в структуры и процессы химического уровня, отражают суть структур и процессов биологического уровня. И эти новые понятия теории должны находить эквиваленты среди сложившихся на основе обыденного опыта терминов, обозначающих субъективные явления и структуры.

Итак, мы имеем две разные парадигмы. Одна – распространенное сегодня объяснение сознания и субъективных процессов на языке анатомии и физиологии мозга, а также методологически связанный с этим поиск нервных коррелятов сознания. Вторая – поиск теории особой высокоуровневой организации мозга и протекающих в этой структуре специфических процессов, которые составляют фундаментальную нередуцируемую сущность когнитивных систем.

Принципиальная разница между двумя этими системами взглядов нелегка для понимания и ускользает от восприятия порой даже выдающимися исследователями. Особенно пагубной для продвижения в решении проблемы сознания оказывается следующая ошибка категоризации: а) имеется понимание бесперспективности первого подхода; б) однако отсутствует понимание сути второго подхода и его кардинального отличия от первого; в) из-за этого осуществляется перенос отрицания первого подхода на второй, а вернее, в силу непонимания качественного отличия второго, на нейронаучный подход в целом.

Чтобы яснее обозначить критическую разницу между выделенными подходами, я рассмотрю ее на конкретном примере – принципиальном различии парадигм физиологии высшей нервной деятельности и теории функциональных систем, составлявшем предмет напряженных, а нередко и ожесточенных дискуссий на протяжении значительной части прошлого века.

4.2. Физиология высшей нервной деятельности и теория функциональных систем

Целью заложенной И.П. Павловым новой дисциплины – физиологии высшей нервной деятельности – являлось строгое научное исследование того, “каким образом материя мозга производит субъективное явление” (Павлов 1951, с. 247). Методологической основой физиологии высшей нервной деятельности выступало прямое соотнесение психологических понятий с классическими рефлекторными физиологическими процессами, а ее концептуальной основой – их отождествление. И.П. Павлов считал, что “здесь имеется полное слитие, полное поглощение одного другим, отождествление” (Павлов, 1949, с. 521). Поведение организмов при этой логике определялось не будущими событиями психологического уровня – целями, а прошлыми событиями физиологического уровня – стимулами из внутренней и внешней среды. Согласно известному утверждению И.П. Павлова, “надо показывать пальцем: где было раздражение, куда оно перешло? Если вы живо себе это представите, тогда вы поймете всю силу и правду учения об условных рефлексах, которое совершенно исключило из своего круга психологические понятия, а все время имеет дело только с объективными фактами, т.е. с фактами, существующими во времени и в пространстве.” (Павлов, 1949, с. 385).

Таким образом, физиология высшей нервной деятельности представляла собой первую из разобранных в предыдущем разделе стратегий. Соответственно, она обладала и всеми свойственными ей недостатками, характерными также и для современных нейронаучных теорий сознания. В рамках этой парадигмы механизмы детерминации поведения оставались чисто физиологическими, а психологическая сфера в канве этих физиологических реакций оказывалась параллельным и поэтому вынужденно недейственным бытием. Решение “главной проблемы” в этих условиях сводилось либо к редукции психологии к физиологии, либо к признанию причинной незначимости, эпифеноменальности психики, либо к дуализму, той или иной версии психофизического взаимодействия.

Теория функциональных систем создавалась в качестве альтернативы этому подходу (Анохин, 1926, 1949, 1973, 1974). Она явилась развитием павловской теории условных рефлексов, но одновременно и ее отрицанием,

что обусловило многие исторические особенности ее становления.

Разработка теории функциональных систем исходила из того, что “между классической физиологией и психологией ... всегда существовала пропасть, к заполнению которой почти не делалось никаких попыток. ... Как бы ни были тонки и искусны все наши экспериментальные достижения по линии аналитической физиологии, как бы мы точно ни изучили отдельные фазы возбуждения и его последовательных состояний, мы никогда не сможем только с помощью этого вооружения перебросить мост между физиологией и психологией, ... если мы не произведем некой промежуточной операции, заключающейся в *таком синтезе всего физиологического материала, который помог бы увидеть принципы, свойственные только целостной организации*. Попытка создания такого промежуточного понятия была сделана в нашей лаборатории в виде понятия функциональной системы. ... Функциональной системой мы называем всякую организацию нервных процессов, в которой отдаленные и разнообразные импульсы нервной системы объединяются на основе одновременного и соподчиненного функционирования, заканчивающегося полезным приспособительным эффектом для организма. ... По своему масштабу функциональные системы организма могут быть весьма различны. Одни из них охватывают огромные комплексы процессов нервного и гуморального характера, как например, дыхательная система, другие сведены до незначительного движения одним-двумя пальцами по направлению к какому-либо предмету.” (П.К. Анохин, 1947, с. 32).

Деятельность целого организма в соответствии с этими взглядами представлялась производной от многообразных функциональных систем. Репертуар из таких сформированных в фило- и онтогенезе специализированных систем определяет поддержание баланса внутренней среды организма и его взаимодействие с окружающим миром. В качестве единицы такого взаимодействия в теории выделялся элементарный поведенческий акт — базовый цикл соотношения целостного организма со средой, в котором рассматриваются не афферентные и эфферентные, связанные с локальными анатомическими субстратами процессы, а системные процессы организации активности элементов различной анатомической принадлежности в единое целое,

поведенческую функциональную систему (П.К. Анохин, 1973; Швырков, 2006). Формирование таких систем в эволюции, эмбриональном развитии и при обучении подчиняется особым закономерностям не органоили морфогенеза, а системогенеза, теория которого является специальным разделом общей теории функциональных систем (П.К. Анохин, 1948; Швырков, 2006).

С точки зрения задачи решения “главной проблемы”, в теории функциональных систем следует выделить три принципиальных момента:

1) Согласно теории, достижение организмом приспособительных поведенческих результатов обеспечивается специфическим комплексом общемозговых механизмов. Эти системные процессы, включающие афферентный синтез, принятие решения, формирование акцептора результата действия и программы действия, само действие и получение его результата, обратную афферентацию от него, ее сличение с акцептором результата действия и последующую модификацию исходной системы были объединены в теории понятием операциональной архитектоники поведенческого акта. Важным тезисом теории является принципиальный изоморфизм операциональной архитектоники любых поведенческих актов. Это означает, что те или иные психические и сознательные процессы могли получать свое эволюционное развитие, только вписываясь в то или иное место системной архитектоники адаптивного поведенческого акта (П.К. Анохин, 1949, 1973, 1974).

2) Ключевым понятием в теории является приспособительный результат функциональной системы. Эта извлекаемая из индивидуальной памяти модель знакомого, но еще не наступившего в среде события, выступает системообразующим фактором для организации всех исполнительных механизмов функциональной системы. За счет этого именно накопленное в памяти “опережающее отражение” (П.К. Анохин, 1962) будущих соотношений со средой, то есть субъективный опыт, определяет поведение когнитивных организмов и влияет таким образом на их адаптивную эволюцию. Это делает детерминацию их поведения психической, определяемой их опытом, а не физиологической, определяемой рефлекторными процессами в нервной системе, как постулировалось в парадигме физиологии высшей нервной деятельности.

3) С позиции теории функциональных систем подлежащими нейрофизиологическому исследованию становятся не пути проведения возбуждения в нервной системе, не афферентные и эфферентные, сенсорные и моторные структуры, не процессы в тех или иных “центрах”, а закономерности организации клеточных физиологических процессов в качественно специфические системные процессы, отражение в этой организации структуры среды, детерминация этой организацией двигательной активности организма и т.п. Таким образом, кардинально меняется сама проблематика изучения нервных основ субъективного опыта и сознания (Швырков, 2006). Разработанная далее В.Б. Швырковым системно-эволюционная теория применила эти принципы к экспериментальному изучению клеточных основ субъективного опыта (Швырков, 2006). Основным итогом этих исследований стали данные, что отдельные нейроны различных областей мозга животных специализированы относительно не каких-либо отдельных физиологических или психологических функций, а целостных элементов субъективного опыта. Это в частности означало, что изучение подобных нейронных специализаций может служить методом объективного изучения структуры субъективного опыта, а анализ активности нейронов с известной специализацией – объективным методом изучения его динамики (Швырков, 2006). Предлагаемый ниже подход к решению “главной” и “трудной” проблем является прямым продолжением и развитием этой линии.

4.3. Когнитом: сознание в нейронной гиперсети мозга

Выше был подвергнут критике подход, удаляющий гомункулуса из объяснения сознания, за возникающий при этом “разрыв в объяснении” (Levine, 1983) – туман в зоне контакта нейрофизиологических концепций с представлениями о “кто” носителе, генераторе и реципиенте субъективных процессов. Будем справедливыми и отметим и противоположный полюс проблемы: для конкретно мыслящего нейроморфолога, нейробиолога или нейрофизиолога разговоры о нередуцируемой сущности ментальных явлений, качественной специфике системных процессов не находят достаточно конструктивной и на-

дежной опоры в его знаниях о нервной системе.

Главный тезис настоящей работы состоит в том, что в рамках существующих сегодня представлений об устройстве и работе мозга это и невозможно. Чтобы это смогло произойти, вначале требуется радикальная перестройка наших представлений о самом мозге. Иными словами, нужна новая фундаментальная теория мозга – теория, позволяющая увидеть строение и работу мозга на максимуме его причинно-действенного потенциала, не раскрытого пока в современных нейробиологических представлениях.

Таким образом, основное заключение настоящей работы по текущей проблемной ситуации состоит в том, что устранить существующий “разрыв в объяснении” мозга и разума можно только подняв представления о мозге на этот нередуцируемый до традиционной анатомии и физиологии качественно новый уровень, где он становится тождественным представлениям о разуме.

Подробное изложение такого рода теории будет дано в специальной публикации. Здесь же перечислена лишь тезисная последовательность шагов, необходимых для решения как “главной проблемы” *разум-мозг*, так и “трудной проблемы” *сознание-мозг*. Для этого потребуются:

– во-первых, провести отчетливую демаркацию между понятиями разума (*mind*) как специфической структуры и сознания (*consciousness*) как специфического процесса, протекающего внутри этой структуры;

– во-вторых, научиться ясно различать проблемы “разум и мозг” и “сознание и мозг” как две принципиально разные проблемы, одна из которых о соотношениях понятий о двух структурах, а вторая о процессах, протекающих в определенной структуре;

– в-третьих, принять установку, что проблема “разум и мозг” должна быть решена прежде, чем проблема “сознание и мозг”;

– в-четвертых, увидеть, что основным сегодняшним препятствием на пути решения проблемы “разум и мозг” является кажущееся самоочевидным, но, тем не менее, ошибочное представление о мозге как о типовом биологическом органе, сложной нейронной сети, сущность которой может быть исчерпывающе описана в понятиях нейроанатомии и нейрофизиологии;

– в-пятых, осознать, что истинная природа мозга может быть понята только исходя из принципа, согласно которому истинная сущность сложных многоуровневых систем всегда определяется лишь верхним из их уровней – тем, который осуществляет их максимальные по мощности причинно-следственные взаимодействия;

– в-шестых, понять, что исходя из этого принципа, мозг в своей максимально нередуцируемой сущности является когнитивным органом, состоящим из специфических когнитивных элементов, объединенных специфическими когнитивными связями и реализующим специфические когнитивные процессы и взаимодействия обладающего им когнитивного агента – то есть разумом (mind);

– в-седьмых, сформулировать на основе данного понимания новую теорию мозга, описывающую этот качественно специфический уровень его организации, не сводимый к традиционным понятиям нейроанатомии и нейрофизиологии;

– в-восьмых, опираясь на эту новую теорию, заново переформулировать традиционные вопросы проблемы “сознание и мозг”, соотнося теперь все субъективные феномены не с физиологическими процессами в нейронной сети – коннектоме, а с когнитивными процессами в составляющей максимальную сущность мозга нейронной гиперсети – когнитоме.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-115-50540.

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 19-115-50540.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аллахвердов В.М.* Сознание как парадокс. СПб: ДНК, 2000. 528 с.
- Анохин К.В.* Когнитом: теория реализованных степеней свободы мозга. Пятая международная конференция по когнитивной науке: Калининград, 2012. Т. 2. с. 429–430.
- Анохин К.В.* Когнитом: гиперсетевая модель мозга. XVII Всероссийская научно-техническая конференция с международным участием “Нейроинформатика-2015”, 2015. Сб. научн. тр. в 3 частях. Под общ. ред. Трофимова А.Г. с. 14–15.
- Анохин П.К.* Диалектический материализм и вопросы “психического”. Человек и природа. 1926. 1: 81–90.
- Анохин П.К.* Теория функциональной системы как основа для понимания компенсаторных процессов организма. Ученые зап. МГУ, Психология. 1947. т. 2. 32–41.
- Анохин П.К.* Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса. Бюлл. эксп. биол. мед. 1948. 8 (2): 81–99.
- Анохин П.К.* Узловые вопросы в изучении высшей нервной деятельности. Проблемы высшей нервной деятельности. М., 1949. с. 9–128.
- Анохин П.К.* Опережающее отражение действительности. Вопр. филос. 1962. 7: 91–111.
- Анохин П.К.* Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций. М.: Наука, 1973. с. 5–61.
- Анохин П.К.* Роль системного аспекта в разработке пограничных проблем нейрофизиологии и психологии. Нейрофизиологические механизмы психической деятельности человека. Под ред. Бехтерева Н.П. Ленинград: Наука, 1974. с. 10–16.
- Васильев В.В.* Трудная проблема сознания. М.: Прогресс-Традиция, 2009. 272 с.
- Выготский Л.С.* Исторический смысл психологического кризиса. М. ЭКСМО-Пресс. 1008 с.
- Декарт Р.* Избранные произведения. М.: Государственное издательство политической литературы, 1950. 712 с.
- Декарт Р.* Сочинения в двух томах. Т. 2. М.: Мысль, 1994. 640 с.
- Дубровский Д.И.* Проблема сознания: опыт обзора основных вопросов и теоретических трудностей. Проблема сознания в философии и науке. Под ред. Дубровского Д.И. М.: Канон+, 2009. С. 5–52.
- Дубровский Д.И.* Проблема “сознание и мозг”: теоретическое решение. М.: Канон+, 2015. 208 с.
- Иваницкий А.М.* Мозговая основа субъективных переживаний: гипотеза информационного синтеза. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1996. 46 (2): 241–252.
- Павлов И.П.* Избранные произведения М., Л.: Издательство Академии наук СССР, 1949. 650 с.
- Павлов И.П.* Полное собрание сочинений. Т. 2, книга 2. М., Л.: Издательство Академии наук СССР, 1951. 589 с.
- Пономарев Я.А.* Методологическое введение в психологию. М. Наука, 1983. 205 с.
- Проблема сознания в философии и науке. Под ред. Дубровского Д.И. М.: Канон+, 2009. 472 с.

- Сергин В.Я.* Психофизиологические механизмы осознания: гипотеза самоотождествления. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1998. 48 (3): 558–571.
- Сергин В.Я.* Автоотождествление паттернов нейронной активности как физиологический механизм осознания. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2016. 66 (2): 1–20.
- Соколов Е.Н.* Очерки по психофизиологии сознания. М.: МГУ, 2010. 255 с.
- Фреге Г.* Мысль. Логическое исследование. М.: 1997. 128 с.
- Эйнштейн А.* Физика и реальность. М.: Наука, 1965. 359 с.
- Энгельс Ф.* Диалектика природы. К. Маркс и Ф. Энгельс. Полное собрание сочинений. Т. 20. М.: Издательство политической литературы, 1961.
- Швырков В.Б.* Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. Избранные труды. Под ред. Александрова Ю.И. М: Институт психологии РАН, 2006. 592 с.
- Albantakis L., Hintze A., Koch C., Adami C., Tononi G.* Evolution of integrated causal structures in animats exposed to environments of increasing complexity. PLoS Comp. Biol. 2014. 10 (12): e1003966.
- Albantakis L., Tononi G.* The intrinsic cause-effect power of discrete dynamical systems – from elementary cellular automata to adapting animats. Entropy. 2015. 17 (8): 5472.
- Andrews P.L.R., Darmaillacq A.-S., Dennison N., Gleadall I.G., Hawkins P., Messenger J.B., Osorio D., Smith V.J., Smith J.A.* The identification and management of pain, suffering and distress in cephalopods, including anaesthesia, analgesia and humane killing. J. Exp. Mar. Biol. Ecol. 2013. 447: 46–64.
- Baars B.* A cognitive theory of consciousness. Cambridge University Press. 1988. 424 p.
- Baars B.* In the theater of consciousness: The workspace of the mind. New York: Oxford University Press, 1997. 193 p.
- Bartolomei F., Naccache L.* The global workspace (GW) theory of consciousness and epilepsy. Behav. Neurol. 2011. 24 (1): 67–74.
- Bateson P., Laland K.N.* Tinbergen's four questions: an appreciation and an update. Trends Ecol. Evol. 2013. 28 (12): 712–718.
- Bayne T.* Access consciousness. The Oxford companion to consciousness. Eds. Bayne T., Cleeremans A., Wilken P. Oxford: Oxford University Press, 2009. 1–3 pp.
- Beshkar M.* The QBIT Theory of Consciousness. Integr Psychol Behav Sci. 2020. 54 (4): 752–770.
- Birch J., Schnell A.K., Clayton N.S.* Dimensions of animal consciousness. Trends Cogn. Sci. 2020. 24 (10): 789–801.
- Block N.* On a confusion about a function of consciousness. Behav. Brain Sci. 1995. 18 (2): 227–247.
- Block N.* Consciousness. In: The Oxford companion to the mind. Ed. Gregory R.L. Oxford: Oxford University Press, 2004. 1024 p.
- Block N.* Response to Kouider et al.: Which view is better supported by the evidence? Trends Cogn. Sci. 2012. 16 (3): 141–142.
- Bolhuis J.J., Giraldeau L.-A.* Introduction: Mechanisms of animal behaviour. In: The behavior of animals: Mechanisms, function and evolution, Eds. Bolhuis J.J., Giraldeau L.-A. (Blackwell, Oxford, 2005. 1–10.
- Brenner S.* Turing centenary: Life's code script. Nature. 2012. 482 (7386): 461.
- Burghardt G.M., Bekoff M.* Animal consciousness. The Oxford companion to consciousness. Eds. Bayne T., Cleeremans A., Wilken P. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- Carls-Diamante S.* The octopus and the unity of consciousness. Biol. Philos. 2017. 32: 1269–1287.
- Carruthers P.* Higher-order theories of consciousness. The Blackwell companion to consciousness. Eds. Schneider S., Velmans M. Chichester: John Wiley & Sons, 2017. 848 p.
- Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M., Boly M., Sarasso S., Casali K.R., Casarotto S., Bruno M.A., Laureys S., Tononi G., Massimini M.* A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. Sci. Transl. Med. 2013. 5 (198): 198ra105.
- Cerullo M.A.* The problem with Phi: A critique of integrated information theory. PLoS Comput Biol. 2015. 11 (9): e1004286.
- Chalmers D.J.* Facing up to the problem of consciousness. J. Conscious. Stud. 1995. 2, 200–219.
- Chalmers D.J.* The conscious mind: in search of a fundamental theory. Oxford: Oxford University Press, 1996. 432 p.
- Chalmers D.J.* The character of consciousness. New York: Oxford University Press, 2010. 596 p.
- Chen C., Martínez R.M., Cheng Y.* The developmental origins of the social brain: Empathy, morality, and justice. Front. Psychol. 2018. 9: 2584.
- Cohen M.A., Dennett D.C.* Consciousness cannot be separated from function. Trends Cogn. Sci. 2011. 15 (8): 358–364.
- Crick F.* Neural Edelmanism. Trends Neurosci. 1989. 12 (7): 240–248.
- Crick F., Koch C.* Towards a neurobiological theory of consciousness // Seminars in Neurosci. 1990. 2: 263–275.

- Crick F.* The astonishing hypothesis. The scientific search for the soul. New York: Scribner, 1994. 336 p.
- Crick F., Koch C.* Consciousness and neuroscience. *Cereb. Cortex.* 1998. 8: 97–107.
- Crick F., Koch C.* The Unconscious Homunculus. *Neuro-Psychoanalysis.* 2000. 2: 2–59.
- Crick F., Koch C.* A framework for consciousness. *Nat. Neurosci.* 2003. 6 (2): 119–126.
- Crook R.J., Hanlon R.T., Walters E.T.* Squid have nociceptors that display widespread long-term sensitization and spontaneous activity after bodily injury. *J. Neurosci.* 2013. 33 (24): 10021–10026.
- Damasio A.* The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness. New York: Harcourt Brace, 1999. 386 p.
- Damasio A.* Self comes to mind: constructing the conscious brain. New York: Pantheon Books, 2010. 367 p.
- Darwin C.* Charles Darwin's notebooks, 1836–1844. Cambridge: Cambridge University Press, 1988. 747 p.
- de Waal F.B.M., Preston S.D.* Mammalian empathy: behavioural manifestations and neural basis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. 18 (8): 498–509.
- Dehaene S.* Signatures of consciousness. In: *The Mind.* Ed. Brockman J. New York: Harper Perennial, 2011. 217–238.
- Dehaene S.* Consciousness and the brain. Penguin Books. 2015. 336 p.
- Dehaene S., Changeux J.P.* Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattention blindness. *PLoS Biol.* 2005. 3 (5): e141.
- Dehaene S., Changeux J.P.* Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron.* 2011. 70 (2): 200–227.
- Dehaene S., Naccache L.* Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition.* 2001. 79 (1–2): 1–37.
- Dennett D.C.* Consciousness explained. Boston: Little, Brown and Company, 1991. 511 p.
- Eccles J.* A unitary hypothesis of mind-brain interaction in the cerebral cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1990. 240 (1299): 433–451.
- Edelman D.B., Baars B.J., Seth A.K.* Identifying hallmarks of consciousness in non-mammalian species. *Conscious. Cogn.* 2005. 14 (1): 169–187.
- Edelman D.B., Seth A.K.* Animal consciousness: a synthetic approach. *Trends Neurosci.* 2009. 32: 476–484.
- Edelman G.M.* Group selection and phasic reentrant signaling: a theory of higher brain function. *The Mindful Brain: cortical organization and the group-selective theory of higher brain function.* Eds. Edelman G.M., Mountcastle V.B. Boston: MIT Press, 1978. 51–98.
- Edelman G.M.* Neural Darwinism: The theory of neuronal group selection. New York: Basic Books, 1987. 240 p.
- Edelman G.M.* Topobiology: An introduction to molecular embryology. New York: Basic Books, 1988. 371 p.
- Edelman G.M.* The remembered present: A biological theory of consciousness. New York: Basic Books, 1989. 346 p.
- Edelman G.M.* Bright air, brilliant fire. On the matter of the mind. New York: Basic Books, 1992. 280 p.
- Edelman G.M.* Neural Darwinism: Selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron.* 1993. 10 (2): 115–125.
- Edelman G.M.* Naturalizing consciousness: a theoretical framework. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003. 100 (9): 5520–5524.
- Edelman G.M.* Wider than the sky. The phenomenal gift of consciousness. New Haven: Yale University Press, 2004. 201 p.
- Edelman G.M.* Second nature. Brain science and human knowledge. New Haven: Yale University Press, 2006. 203 p.
- Edelman G.M., Gally J.A., Baars B.J.* Biology of consciousness. *Front. Psychol.* 2011. 2: 4.
- Edelman G.M., Gally J.A.* Reentry: a key mechanism for integration of brain function. *Front. Integr. Neurosci.* 2013. 7: 63.
- Edelman G.M., Tononi G.* Consciousness: How matter becomes imagination. London: Allen Lane, 2000. 274 p.
- Einstein A., Infeld L.* The evolution of physics. London: The Scientific Book Club, 1938. 335 p.
- Fiorito G., Scotto P.* Observational learning in *Octopus vulgaris*. *Science.* 1992. 256(5056): 545–547.
- Ginsburg S., Jablonka E.* The evolution of the sensitive soul: Learning and the origins of consciousness. Cambridge: MIT Press, 2019. 640 p.
- Godfrey-Smith P.* Other minds: The octopus, the sea and the deep origins of consciousness. New York: Farrar, Strauss and Giroux, 2016. 257 p.
- Gray J.* Consciousness: Creeping up on the Hard Problem. Oxford: Oxford University Press, 2004. 341 p.
- Griffin D.R.* The question of animal awareness: evolutionary continuity of mental experience. New York: Rockefeller University Press, 1981. 209 p.
- Grossberg S.* Adaptive Resonance Theory: how a brain learns to consciously attend, learn, and recognize a changing world. *Neural Netw.* 2013. 37: 1–47.
- Güntürkün O., Bugnyar T.* Cognition without cortex. *Trends Cogn. Sci.* 2016. 20 (4): 291–303.

- Gutfreund Y.* The mind-evolution problem: the difficulty of fitting consciousness in an evolutionary framework. *Front. Psychol.* 2018. 9: 1537.
- Haig D.* Proximate and ultimate causes: How come? and What for? *Biol. Philos.* 2013. 28: 781–786.
- Harris C.R., Prouvost C.* Jealousy in dogs. *PLoS One.* 2014. 9 (7): e94597.
- Hjelle L.A., Ziegler D.J.* Personality theories: Basic assumptions, research, and applications. New York: McGraw-Hill Book Company, 1992. 603 p.
- Hunt T., Schooler J.W.* The easy part of the hard problem: A resonance theory of consciousness. *Front. Hum. Neurosci.* 2019. 13: 378.
- James W.* The writings of William James: a comprehensive edition. Chicago: University of Chicago Press, 1978. 912 p.
- Kemmerer D.* Are we ever aware of concepts? A critical question for the Global Neuronal Workspace, Integrated Information, and Attended Intermediate-Level Representation theories of consciousness. *Neurosci. Conscious.* 2015. 2015 (1): niv006.
- Keysers C., Gazzola V.* A plea for cross-species social neuroscience. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017. 30: 179–191.
- Kingsbury L., Huang S., Wang J., Gu K., Golshani P., Wu Y.E., Hong W.* Correlated neural activity and encoding of behavior across brains of socially interacting animals. *Cell.* 2019. 178 (2): 429–446. e16.
- Koch C.* The quest for consciousness: a neurobiological approach. Englewood: Roberts & Company Publishers, 2004. 429 p.
- Koch C.* Consciousness. Confessions of a romantic reductionist. The MIT Press, 2012. 181 p.
- Koch C.* The feeling of life itself: why consciousness is widespread but can't be computed. Cambridge: MIT Press, 2019. 280 p.
- Koch C., Massimini M., Boly M., Tononi G.* Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. 17 (5): 307–321.
- Kouider S., Sackur J., de Gardelle V.* Do we still need phenomenal consciousness? Comment on Block. *Trends Cogn. Sci.* 2012. 16 (3): 140–141.
- Kuba M.J., Byrne R.A., Meisel D.V., Mather J.A.* When do octopuses play? Effects of repeated testing, object type, age, and food deprivation on object play in *Octopus vulgaris*. *J. Comp. Psychol.* 2006. 120 (3): 184–190.
- Lamme V.A.F.* Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 2006. 10 (11): 494–501.
- Lenoble F., Carlier P.* A possible contribution of phenomenology to ethology: application to a behaviour pattern in the mouse. *Acta Biotheor.* 1996. 44 (1): 75–83.
- Levine J.* Materialism and qualia: the explanatory gap. *Pacif. Philos. Quart.* 1983. 64(4): 354–361.
- Levy J., Vidal J.R., Fries P., Démonet J.F., Goldstein A.* Selective neural synchrony suppression as a forward gatekeeper to piecemeal conscious perception. *Cereb. Cortex.* 2016. 26 (7): 3010–3022.
- Mashour G.A., Roelfsema P., Changeux J.P., Dehaene S.* Conscious processing and the global neuronal workspace hypothesis. *Neuron.* 2020. 105 (5): 776–798.
- Massimini M., Ferrarelli F., Murphy M., Huber R., Riedner B., Casarotto S., Tononi G.* Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. *Cogn. Neurosci.* 2010. 1 (3): 176–183.
- Massimini M., Tononi G.* Sizing up consciousness: Towards an objective measure of the capacity for experience. Oxford: Oxford University Press, 2018. 224 p.
- Mather J.* What is in an octopus's mind? *Anim. Sentience.* 2019. 26: 1.
- Mather J.A.* Cephalopod consciousness: behavioural evidence. *Conscious. Cogn.* 2008. 17 (1): 37–48.
- Mather J.A., Anderson R.C.* (1999) Exploration, play and habituation in octopuses (*Octopus dofleini*). *J. Comp. Psychol.* 113: 333.
- Mayr E.* Cause and effect in biology. *Science.* 1961. 134: 1501–1506.
- McClelland T., Bayne T.* Concepts, contents, and consciousness. *Neurosci. Conscious.* 2016. 2016 (1): niv012.
- McGinn C.* The Mysterious flame: Conscious minds in a material world. Basic Books, 2000. 256 p.
- Metzinger T.* Being no one: The self-model theory of subjectivity. Cambridge: MIT Press, 2003. 714 p.
- Metzinger T.* The ego tunnel: The science of the mind and the myth of the self. New York: Basic Books, 2009. 276 p.
- Miller G.A.* Psychology: the science of mental life. New York: Harper & Row, 1962. 388 p.
- Nagel T.* What is it like to be a bat? *Philos. Rev.* 1974. 83 (4): 435–450.
- Nesher N., Levy G., Grasso F.W., Hochner B.* Self-recognition mechanism between skin and suckers prevents octopus arms from interfering with each other. *Curr. Biol.* 2014. 24 (11): 1271–1275.
- Nesse R.M.* Tinbergen's four questions: Two proximate, two evolutionary. *Evol Med Public Health.* 2018. 2019 (1): 2.
- Noel J.P., Ishizawa Y., Patel S.R., Eskandar E.N., Wallace M.T.* Leveraging nonhuman primate multi-sensory neurons and circuits in assessing consciousness theory. *J. Neurosci.* 2019. 39 (38): 7485–7500.
- Noy N., Bickel S., Zion-Golumbic E., Harel M., Golan T., Davidesco I., Schevon C.A., McKhann G.M., Goodman R.R., Schroeder C.E., Mehta A.D., Malach R.*

- Ignition's glow: Ultra-fast spread of global cortical activity accompanying local "ignitions" in visual cortex during conscious visual perception. *Conscious Cogn.* 2015. 35: 206–224.
- Oizumi M., Albantakis L., Tononi G.* From the phenomenology to the mechanisms of consciousness: Integrated information theory 3.0. *PLoS Comp. Biol.* 2014. 10(5): e1003588.
- Panksepp J., Panksepp J.B.* Toward a cross-species understanding of empathy. *Trends Neurosci.* 2013. 36 (8): 489–496.
- Penrose R.* Shadows of the mind. A search for the missing science of consciousness. Oxford: Oxford University Press, 1994. 457 p.
- Sarasso S., Boly M., Napolitani M., Gosseries O., Charland-Verville V., Casarotto S., Rosanova M., Casali A.G., Bricchant J.F., Boveroux P., Rex S., Tononi G., Laureys S., Massimini M.* Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *Curr. Biol.* 2005. 25 (23): 3099–3105.
- Schlicht T.* Phenomenal consciousness, attention and accessibility. *Phenomenol. Cogn. Sci.* 2012. 11 (3): 309–334.
- Schnell A.K., Amodio P., Boeckle M., Clayton N.S.* How intelligent is a cephalopod? Lessons from comparative cognition. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2020. Epub.
- Searle J.* The mystery of consciousness. New York: The New York Review of Books, 1997. 224 p.
- Searle J.R.* Consciousness. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. 23: 557–578.
- Searle J.R.* Can information theory explain consciousness? New York Review of Books, 2013. <https://www.nybooks.com/articles/2013/01/10/can-information-theory-explain-consciousness/>
- Sergent C., Dehaene S.* Neural processes underlying conscious perception: experimental findings and a global neuronal workspace framework. *J. Physiol. Paris.* 2004. 98 (4–6): 374–384.
- Seth A.K., Baars B.J., Edelman D.B.* Criteria for consciousness in humans and other mammals. *Conscious. Cogn.* 2005. 14: 119–139.
- Seth A.K., Izhikevich E., Reeke G.N., Edelman G.M.* Theories and measures of consciousness: an extended framework. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006. 103 (28): 10799–10804.
- Sitt J.D., King J.R., Naccache L., Dehaene, S.* Ripples of consciousness. *Trends Neurosci.* 2013. 17: 552–554.
- Spunt R.P., Adolphs R.* The neuroscience of understanding the emotions of others. *Neurosci. Lett.* 2019. 693: 44–48.
- Sutherland N.S.* The international dictionary of psychology. New York: Crossroad, 1996. 515 p.
- The Blackwell companion to consciousness. Eds. Schneider S., Velmans M. Chichester: John Wiley & Sons, 2017. 848 p.
- The neurology of consciousness. Eds. Laureys S., Gosseries O., Tononi G. New York: Elsevier, 2015. 462 p.
- The Oxford companion to consciousness. Eds. Bayne T., Cleeremans A., Wilken P. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- Tinbergen N.* On aims and methods of ethology. *Z. Tierpsychol.* 1963. 20: 410–433.
- Tononi G., Edelman G.M.* Consciousness and complexity. *Science.* 1998. 282 (5395): 1846–1851.
- Tononi G.* An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci.* 2004. 5 (1): 42.
- Tononi G.* Consciousness as integrated information: a provisional manifesto. *Biol. Bull.* 2008. 215 (3): 216–242.
- Tononi G.* Integrated information theory of consciousness: an updated account. *Arch. Ital. Biol.* 2012. 150 (2–3): 56–90.
- Tononi G.* Why Scott should stare at a blank wall and reconsider (or the conscious grid). 2014. <http://www.scottaaronson.com/blog/?p=1823>
- Tononi G.* The integrated information theory of consciousness. An outline. The Blackwell companion to consciousness. Eds. Schneider S., Velmans M. Chichester: John Wiley & Sons, 2017. 243–256.
- Tononi G.* Integrated information theory of consciousness. Some ontological considerations. The Blackwell companion to consciousness. Eds. Schneider S., Velmans M. Chichester: John Wiley & Sons, 2017. 621–633.
- Tononi G., Boly M., Massimini M., Koch C.* Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. 17 (7): 450–461.
- Tononi G., Koch C.* Consciousness: here, there and everywhere? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2015. 370(1668): 20140167.
- Turing A.* Computing machinery and intelligence. *Mind.* 1950. LIX (236): 433–460.
- Van Bourg J., Patterson J.E., Wynne C.D.L.* Pet dogs (*Canis lupus familiaris*) release their trapped and distressed owners: Individual variation and evidence of emotional contagion. *PLoS One.* 2020. 15 (4): e0231742.
- Young A.W.* Dissociable aspects of consciousness. The science of consciousness: psychological, neuropsychological and clinical reviews. Ed. Velmans M. London: Routledge, 2003. 118–139.

**COGNITOME: IN SEARCH OF FUNDAMENTAL NEUROSCIENCE
THEORY OF CONSCIOUSNESS****K. V. Anokhin^{a,b,#}**^a *Institute for Advance Brain Studies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*^b *P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia*[#] *e-mail: kanokhin@gmail.com*

Despite the huge body of facts, modern neuroscience still does not give a satisfactory explanation of the nature of mind and consciousness. Today, the main search for an answer to these questions is centered around the problem of the neural foundations of consciousness. In this work, I will review the critical characteristics of consciousness and will formulate the requirements that a fundamental scientific theory of consciousness must meet. With the help of these criteria, I will analyze the most influential neuroscience theories of consciousness. It will be shown that they satisfy some of the key requirements, but there is none that would meet all of them. I will suggest that to understand consciousness, we need to consider the brain not as a connectome – neural network, but as a cognitome – a neural hypernetwork consisting of neuronal groups with specific cognitive properties. The structure of the cognitome is the structure of the mind, and consciousness is a specific process of large-scale integration of cognitive elements in this neural hypernetwork.

Keywords: brain, consciousness, mind, neural network, neural hypernetwork, theory

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612.821.6

**ВЛИЯНИЕ ИНЕРЦИИ ДНЕВНОГО СНА НА РАСПОЗНАВАНИЕ
ТРУДНОРАЗЛИЧИМЫХ ЗВУКОВ**

© 2021 г. М. О. Шилов^{1,*}, К. М. Левкович¹, О. В. Мартынова^{1,2}, Ю. В. Украинцева¹

¹ ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

² Центр нейроэкономики и когнитивных исследований,
Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*e-mail: mixa@soi.su

Поступила в редакцию 18.06.2020 г.

После доработки 05.10.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Инерция сна — состояние перехода от сна к бодрствованию, которое характеризуется снижением внимания, производительности и дезориентацией. После пробуждения это состояние может длиться от нескольких минут до нескольких часов. Несмотря на довольно большую историю изучения данного явления, до сих пор отсутствуют исследования, направленные на оценку его эффекта на сенсорное распознавание. В данной работе мы исследовали влияние инерции дневного сна на распознавание трудноразличимых звуков, а также оценивали ее влияние на вызванные потенциалы мозга в ответ на распознававшиеся звуки. 45 здоровых добровольцев различали похожие звуки до и после одночасового дневного сна. Мы обнаружили, что неглубокий дневной сон улучшает распознавание звуков. При этом инерцию сна вызывает не столько наличие глубокого сна (третьей стадии) как таковое, сколько именно пробуждение из него — добровольцы, разбуженные во время третьей стадии дневного сна, хуже распознавали звуки, чем до сна. Это ухудшение сопровождалось увеличением латентности поздних когнитивных компонентов — P3a и P3b — и уменьшением амплитуды P3b. При этом латентность ранних компонентов не изменилась, отмечено даже увеличение амплитуды компонента P1 после сна. Полученные результаты позволяют заключить, что инерция сна не оказывает негативного влияния на ранние этапы анализа сигналов, на которых оцениваются сенсорные характеристики стимулов, но она нарушает поздние этапы, связанные с принятием решения и формированием ответа на стимул.

Ключевые слова: инерция, медленно-волновой сон, слуховое распознавание, P1, P3a, P3b, вызванные потенциалы, ЭЭГ

DOI: 10.31857/S0044467721010093

ВВЕДЕНИЕ

Наверное, каждому человеку знакомо состояние “оглушения”, которое случается сразу после пробуждения от сна, когда замедлена реакция, трудно сосредоточиться и невозможно нормально мыслить. У этого состояния есть специальный термин — инерция сна. Впервые в 1961 г. (Langdon, Hartman, 1961) было экспериментально показано, что сразу после сна эффективность выполнения задания ухудшается в сравнении с результатами, наблюдавшимися до сна. Далее в 1964 г. Вебб и Эгню (Webb, Agnew, 1964) обнаружили,

что в сенсомоторном задании, в котором испытуемым было необходимо как можно быстрее реагировать на зрительный стимул, испытуемые после пробуждения из глубокого сна показали существенно замедленную реакцию. Поэтому в дальнейшем в исследованиях инерции сна стали учитывать его глубину и стадию, во время которой произошло пробуждение. Было показано, что выраженное ухудшение сенсомоторных реакций наблюдается после пробуждения из самой глубокой, третьей стадии сна. При этом сон не оказывает существенного влияния на деятельность, если пробуждение произошло из

более поверхностных стадий (первой или второй) либо из парадоксальной фазы сна (Feltin, Broughton, 1968; Scott J., 1968). Инерцию сна изучали также в задачах на кратковременную память. В частности, в одном исследовании (Stones, 1977) испытуемым через 1 мин после пробуждения демонстрировали список слов, после чего они должны были его воспроизвести. Было обнаружено, что производительность памяти после пробуждения из первой и второй стадии или из парадоксальной фазы была такой же высокой, как и в экспериментах без предшествующего сна. Однако пробуждение из третьей стадии значимо ухудшало воспроизведение слов. Таким образом, инерция сна вызывалась пробуждением из глубокого сна и негативно влияла на кратковременную память.

Каковы же нейрофизиологические механизмы влияния предшествующего сна на когнитивную деятельность? Было проведено несколько работ, в которых оценивалось изменение вызванных потенциалов мозга (ВП) после сна различной глубины и длительности. В частности, в работе, в которой изучалось влияние на когнитивные функции длительности дневного сна (Takahashi et al., 1998), было показано, что латентный период компонента P300 зрительного ВП после 15 мин сна значительно короче, чем после 45 мин. Хотя различий в амплитуде этого компонента выявлено не было. Сходные результаты были получены и для слуховых стимулов — в экспериментах с использованием последовательности стимулов “odd-ball” (Takahashi, Arito, 2008). Было обнаружено, что после дневного сна длительностью 45 мин латентность P300 увеличивалась и была положительно связана с продолжительностью третьей стадии. При этом инерция сна больше ухудшала точность выполнения тестов, чем скорость реакции. В исследовании Феррара и соавт. (Ferrara et al., 2001) было выявлено снижение амплитуды компонентов N1 и P2 после двухчасового ночного сна, которое коррелировало с длительностью третьей стадии перед пробуждением. Поскольку третья стадия сна характеризуется самым низким уровнем активности коры головного мозга, авторы делают предположение, что инерция сна может быть обусловлена пониженным уровнем активации, который не сразу восстанавливается после пробуждения из глубокого сна. Однако какого-либо влияния сна на латентность ВП

авторы не выявили. Таким образом, результаты электрофизиологических исследований инерции сна довольно неоднородны. В частности, данные о воздействии на латентный период и амплитуду значительно расходятся.

Следует отметить, что среди довольно большого количества статей, посвященных инерции сна, преобладают работы, в которых оценивается ее влияние на когнитивную деятельность разной степени сложности, например, на устный счет (Jewett et al., 1999) или принятие решения (Bruck, Pisani, 1999). Но при этом отсутствуют исследования, направленные на оценку эффекта сна на относительно простые процессы, такие как сенсорное распознавание. До сих пор неясно, оказывает ли инерция сна влияние на распознавание трудноразличимых звуков. Хотя это важный вопрос, ведь по причине ухудшения распознавания схожих звуков могут возникать потенциально опасные ситуации. Например, в военной или медицинской области, сотрудникам которых приходится внезапно просыпаться ночью и сразу решать сложные задачи, в том числе связанные с различением звуковых сигналов. Более того, в большинстве исследований влияния инерции сна на когнитивные процессы анализировались поздние компоненты ВП, такие как P300 (Takahashi, Arito, 1998; Takahashi, et al., 1998; Kaida et al., 2006), либо потенциалы, связанные с ошибкой (Asaoka et al., 2010; 2012), при этом мало внимания уделялось более ранним компонентам, отражающим анализ сенсорных характеристик стимулов, например, таким как P2, N2, и негативность рассогласования (mismatch negativity/MMN). Поэтому остается открытым вопрос — на каком этапе нарушается когнитивная деятельность: происходят ли нарушения уже на раннем этапе анализа физических характеристик звуков или изменения возникают только на позднем этапе принятия решения.

В связи с этим мы поставили своей целью исследовать влияние инерции дневного сна на распознавание трудноразличимых звуков. А также проанализировать как сенсорные, так и когнитивные компоненты ВП мозга и определить, на каком этапе из-за инерции сна нарушается распознавание: на этапе анализа сенсорных характеристик звуков или на этапе принятия решения.

МЕТОДИКА

В исследовании приняли участие 45 здоровых добровольцев (правши, возраст от 19 до 25 лет, средний возраст 22 ± 0.3 года), 23 мужчины и 22 женщины. При наборе участников проводили анкетирование с целью оценки соматического и психического здоровья. Критерии исключения из эксперимента были следующими: острые или хронические заболевания, перенесенные черепно-мозговые травмы, снижение слуха, прием любых медикаментов, алкогольная или наркотическая зависимость, работа со сменным графиком, отсутствие регулярного режима сна и бодрствования, расстройства сна.

Перед началом экспериментальной сессии испытуемые были осведомлены о предмете и процедуре исследования и подтверждали свое добровольное участие подписанием Информированного согласия. По завершении каждого эксперимента они получали денежное вознаграждение (750 руб.). Протоколы исследования были составлены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и одобрены этической комиссией ИВНД и НФ РАН.

Эксперимент заключался в распознавании трудноразличимых звуков до и после одночасового дневного сна. Схема эксперимента представлена на рис. 1.

В начале эксперимента испытуемые заполняли Стэнфордскую шкалу сонливости (Stanford Sleepiness Scale – SSS) – опросник, определяющий уровень сонливости, а также опросник, оценивающий длительность и качество ночного сна накануне эксперимента. Далее они проходили аудиометрию для определения остроты слуха. После этого в течение 10 мин знакомились со звуками, которые им предстояло распознавать. После крепления датчиков для регистрации ЭЭГ испытуемые проходили в звукоизолированную комнату, оборудованную для сна, и, лежа на кушетке с закрытыми глазами, в течение 10 мин распознавали звуки, подававшиеся через наушники (сессия 1). Звуки предъявлялись в парадигме odd-ball, а именно – стандартный звук, который повторялся часто, в случайном порядке чередовался с двумя девиантными звуками, которые повторялись редко. Требовалось нажимать на кнопку в ответ на один из девиантов и игнорировать стандартный звук и второй девиант. После сессии распознава-

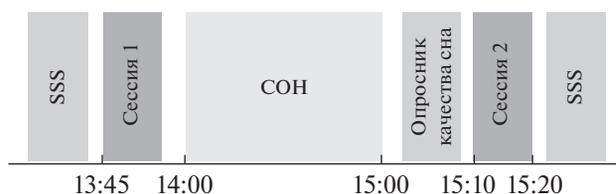


Рис. 1. Схема эксперимента. SSS – Stanford Sleepiness Scale. Остальные пояснения в тексте.

Fig. 1. Study design. SSS – Stanford Sleepiness Scale. Detailed explanation in the text.

ния звуков следовал дневной сон с регистрацией полисомнограммы. Через 1 ч испытуемых будили, после пробуждения следовал 10-минутный перерыв, в ходе которого испытуемые заполняли опросник субъективной оценки качества прошедшего дневного сна. Сразу после этого повторялась сессия распознавания звуков (сессия 2). В конце эксперимента испытуемые повторно заполняли SSS.

Определяли время реакции при нажатии на целевой девиант, количество правильных ответов, а также ошибочные нажатия на нецелевой девиант и на стандарт. В соответствии со Стэнфордской теорией обнаружения сигнала (Wickens, 2001), по числу правильных ответов, а также по числу ошибочных нажатий на нецелевой девиант рассчитывали индекс d' (d' -sensitivity).

Характеристики звуков. Звуки предъявляли с интенсивностью 60 дБ. Первый девиант (Д1) был выше по частоте, второй (Д2) – ниже стандартного с одинаковой разницей по частоте наполнения в Гц: стандарт 500–1000–1500 Гц; Д1 505–1010–1515 Гц; Д2 495–990–1485 Гц. Длительность стимулов 75 мс, межстимульный интервал (1000 ± 50) мс. Нарастание и спад интенсивности для каждого звука составляли 5 мс. Вероятность повторения стандартного звука составляла 80%, Д1 и Д2 – 10% для каждого. Для воспроизведения звуковых сигналов и фиксирования ответов использовали программное обеспечение E-Prime 1.2 (“Psychology Software Tools”, Pittsburgh, PA, США).

Регистрация ЭЭГ. Для регистрации ЭЭГ использовали 19-канальный энцефалограф “Энцефалан” (Медиком, Таганрог) с частотой дискретизации 250 Гц, применяли фильтр низких частот – 70 Гц, фильтр высоких частот – 0.05 Гц, режекторный фильтр – 50 Гц. Регистрацию ЭЭГ проводили при за-

крытых глазах в следующих отведениях: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2. Также регистрировали окулограмму (2 канала для отслеживания движений глаз в вертикальном и горизонтальном направлении) и электромиограмму с подбородочной мышцы. По полисомнограмме анализировали архитектуру дневного сна. Полисомнограммы стадировали два независимых эксперта (У.Ю.В., Ш.М.О.) в соответствии со стандартными критериями (Rechtschaffen, Kales, 1968) и с учетом поправок Американской академии медицины сна (AASM) от 2007 г.

Обработка ВП. ВП анализировали в программе BrainVision Analyzer 2 (Brain Products GmbH, Гамбург, Германия). Фильтровали ЭЭГ в диапазоне 0.05–30 Гц; проводили вычитание окулографических артефактов при помощи анализа независимых компонент; удаляли мышечные артефакты с помощью визуального анализа. Запись сегментировали на эпохи (от –100 до 700 мс). Проводили отдельное усреднение эпох для стандартного звука и для целевого девианта (эпохи для стандартного звука усреднялись, начиная с 11-й). ВП анализировали во всех отведениях. Помимо ответов на стандарт и целевой девиант строились также разностные ВП, для этого проводили вычитание усредненных ВП на стандартный звук из ВП на целевой девиантный. Ответы на нецелевой девиант не анализировались.

Оценивались межгрупповые различия ВП на девиантные и стандартные звуки и разности между ними, а также внутригрупповые различия между ВП в сессии до сна и в сессии после сна. Для этого применяли пермутационный (метод Монте Карло, 500 пермутаций) кластерный анализ с использованием парного t -критерия Стьюдента для двух зависимых выборок (различия ВП на девиантный и стандартные звуки в сессии до сна и в сессии после сна) и F -критерия для трех независимых выборок (различия между тремя группами для ВП в сессии до сна и в сессии после сна) (MATLAB R2019a; пакет FieldTrip). Для анализа брали временное окно 700 мс от начала предъявления стимула, статистические сравнения проводили для каждого отсчета постстимульного интервала. Определяли максимальный размер временного кластера достоверных ($p < 0.05$) отличий. Для коррекции множественных сравнений использовали пермутации. Основываясь на результатах пермута-

ционного теста, были выявлены временные окна, в которых ВП в одном или нескольких отведениях достоверно различались. В программе Brainvision для данных компонентов ВП были получены пики и определена их латентность.

Статистический анализ данных. Из статистического анализа были исключены 7 участников, которые плохо распознавали звуки — $c d' < 0.5$, а также двое испытуемых, у которых кроме ортодоксального сна регистрировалась также и парадоксальная фаза. Помимо этого, при анализе ВП исключили двоих испытуемых с высокой амплитудой альфа-ритма, затруднявшего анализ компонентов ВП. Таким образом, в окончательный анализ вошли данные 34 испытуемых.

На основании наличия третьей стадии сна всех испытуемых разделили на две группы: с поверхностным сном (была только первая или вторая стадия) и с глубоким сном (во время дневного сна зарегистрирована третья стадия). Затем вторую группу разбили еще на две в зависимости от стадии, из которой был разбужен испытуемый: разбуженные из третьей и разбуженные из первой или второй стадии. В итоге глубокий сон был зарегистрирован у 22 человек, поверхностный — у 12 человек, они вошли в 1-ю группу. Во 2-ю группу — с глубоким сном, но разбуженных из 1-й или 2-й стадии, вошли 10 испытуемых, и в группу 3 — разбуженных из третьей стадии — были отнесены 12 испытуемых.

С помощью критерия Колмогорова–Смирнова проверяли нормальность распределения показателей сна, доли правильных ответов, d' , времени реакции, латентного периода компонентов ВП. Применяли t -критерий Стьюдента для сравнения показателей сна и латентного периода вызванных потенциалов до и после сна. Использовали дисперсионный анализ ANOVA для повторных измерений для оценки межгрупповых и внутригрупповых различий в показателях распознавания звуков до и после сна. Для апостериорного анализа показателей, имеющих нормальное распределение, применяли критерий Ньюмена–Кейлса; в том случае, когда данные были распределены ненормально (d') — использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Таблица 1. Показатели архитектуры и субъективных оценок сна в трех группах
Table 1. Mean values of polysomnographic data and self-reported scores of sleep quality in three groups

Параметры сна	Среднее значение			<i>p</i>		
	Группа 1 (<i>n</i> = 12)	Группа 2 (<i>n</i> = 10)	Группа 3 (<i>n</i> = 12)	Для групп 1 и 2	Для групп 2 и 3	Для групп 1 и 3
Архитектура сна						
Общая длительность сна (TST)	18.08	35.65	49.04	0.002	0.011	< 0.001
Длительность пробуждений (WASO)	9.13	6.60	2.79	0.974	0.069	0.051
Латентность засыпания	21.25	13.60	9.54	0.080	0.020	< 0.001
Латентность третьей стадии	0.00	13.00	15.58	< 0.001	0.627	< 0.001
Длительность первой стадии	5.17	5.70	2.21	0.674	0.004	0.003
Доля первой стадии от общей длительности сна	30.79	13.17	4.87	< 0.001	0.002	< 0.001
Длительность второй стадии	12.92	18.05	15.00	0.159	0.417	0.377
Доля второй стадии от общей длительности сна	69.21	50.15	32.52	< 0.001	0.007	< 0.001
Длительность третьей стадии	0.00	12.25	31.58	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Доля третьей стадии от общей длительности сна	0.00	34.64	62.14	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Субъективные оценки сонливости и сна						
SSS до сна	2.67	3.3	3.58	0.94	0.24	0.28
SSS после сна	2.58	2.5	3.41	1	0.17	0.2
Качество сна дома	7.75	6.42	7.9	0.32	0.2	0.82
Сколько часов спали прошедшей ночью, ч	6.7	7.35	6.54	0.41	0.4	0.67
Глубина сна	4.58	4.6	7	0.77	0.002	0.006
Качество сна	5.41	5.4	7.9	1	0.08	0.08

Примечание: В таблице представлены средние значения показателей и *p*-значения. Все показатели архитектуры сна представлены в минутах, доля представленности каждой из стадий сна – в процентах, субъективные оценки сонливости и сна – в баллах. Статистическая оценка значимости различий между группами в зависимости от стадии пробуждения получена с помощью парного *t*-теста. Значимые различия выделены жирным шрифтом. TST – длительность периода сна оценивалась как время от момента первого засыпания и до момента последнего пробуждения, включая и длительность пробуждений, если они были во время сна; WASO – длительность бодрствования в период пробуждений. SSS – Stanford Sleepiness Scale.

Note: Data are mean values and *p*-values. All Polysomnographic indices are shown in minutes, ratio of each stage of sleep – in percentages, self-reported scores of the level of sleepiness and sleep quality – in marks. *p*-values are derived from a paired Student's *t*-test. Significant differences are highlighted in bold. TST (total sleep time) – the duration of the sleep period was assessed as the time from the first time asleep and to the last time wake up, including the duration of awakenings, if they were during sleep; WASO (wakefulness after sleep onset) – duration of wakefulness during the awakening period. SSS – Stanford Sleepiness Scale.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Архитектура и субъективные оценки дневного сна. Результаты анализа полисомнограмм дневного сна (табл. 1) показали, что общее время сна было больше у испытуемых с наличием глубокого сна по сравнению с испытуемыми, у которых наблюдались только первая и вторая стадии. При этом дольше всего спали те, кто был разбужен из третьей стадии, т.е. группа 3 ($p < 0.001$ в сравнении с 1-й группой, $p = 0.01$ по сравнению со 2-й группой). Они и засыпали значительно быстрее, чем представители групп 1 ($p < 0.001$)

и 2 ($p = 0.02$). Помимо этого, группа 3 характеризовалась самой короткой первой стадией и самой продолжительной – третьей.

Анализ данных опросника для оценки качества дневного сна выявил значимые различия между группами только по оценкам глубины сна. Испытуемые, которые были разбужены из третьей стадии, оценивали свой сон как более глубокий, чем испытуемые, которые этой стадии так и не достигли ($p = 0.006$), и те, у кого она была, но кто был разбужен из поверхностного сна ($p = 0.002$).

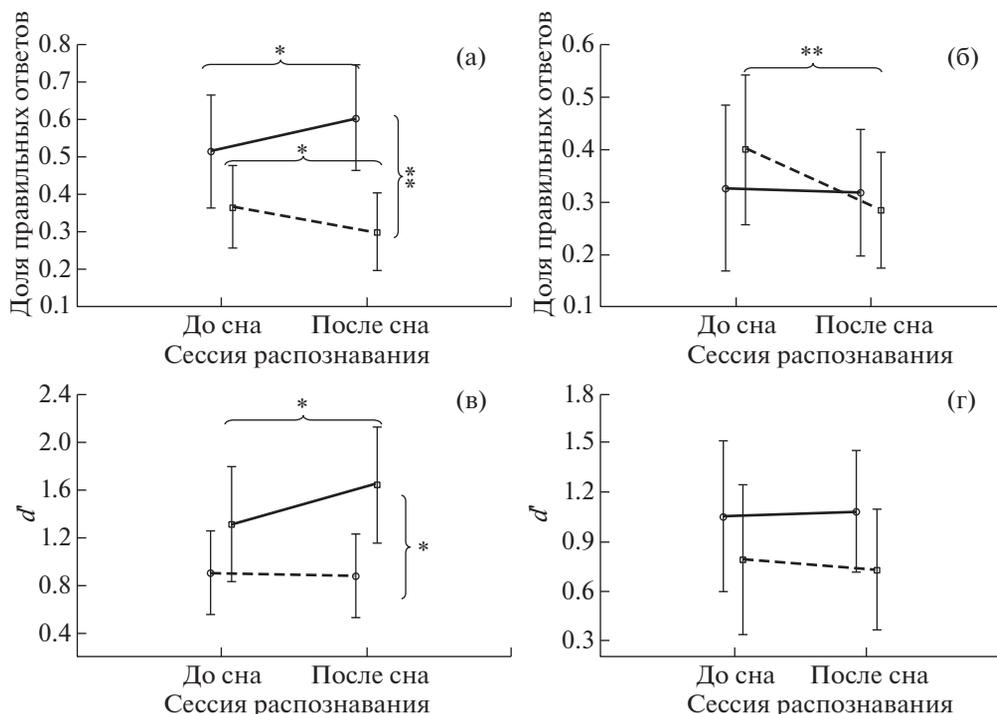


Рис. 2. Эффективность распознавания звуков до и после сна. (а) – доля правильных ответов в зависимости от глубины сна (сплошная линия – не было 3-й стадии, $n = 12$, пунктирная линия – была 3-я стадия, $n = 22$). (б) – доля правильных ответов в зависимости от стадии пробуждения (сплошная линия – 2-я группа, $n = 10$, пунктирная линия – 3-я группа, $n = 12$). (в) – d' в зависимости от глубины сна (сплошная линия – не было 3-й стадии, $n = 12$, пунктирная – была 3-я стадия, $n = 22$). (г) – d' в зависимости от стадии пробуждения (сплошная линия – 2-я группа, $n = 10$, пунктирная линия – 3-я группа, $n = 12$). Ось абсцисс – сессия распознавания, ось ординат – значения показателя. На графиках отмечен 95%-й доверительный интервал. * и ** – различия значимы при $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно.

Fig. 2. Efficiency of sounds recognition before and after daytime sleep: (а) – the ratio of correct answers depending on the depth of sleep (the solid line – no Stage 3, $n = 12$, the dashed line – there was Stage 3, $n = 22$). (б) – the ratio of correct answers depending on the stage of awakening (the solid line – Group 2, $n = 10$, the dashed line – Group 3, $n = 12$). (в) – d' depending on the depth of sleep (the solid line – no Stage 3, $n = 12$, the dashed line – there was Stage 3, $n = 22$). (г) – d' depending on the stage of awakening (the solid line – group 2, $n = 10$, the dashed line – group 3, $n = 12$). X-axis – 2 sessions of recognition: before and after sleep; Y-axis – values of recognition. 95% confidence interval is shown on the graph. * and ** are for significant differences for $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

Анализ SSS и данных самоотчета о длительности ночного сна накануне эксперимента не выявил значимых различий между группами ни в уровне сонливости, ни в продолжительности предшествующего ночного сна.

Влияние глубины сна на долю правильных ответов при распознавании звуков. Для оценки влияния глубины сна анализировались внутри- и межгрупповые различия у лиц с наличием третьей стадии во время дневного сна (группа 2 + группа 3, $n = 22$) и у лиц с поверхностным сном (группа 1, $n = 12$). ANOVA показал различное влияние дневного сна на распознавание звуков в зависимости от его

глубины, взаимодействие факторов “сессия распознавания” \times “глубина сна”: $F(1,32) = 8.8669$, $p = 0.005$ (рис. 2 (а)). Апостериорный анализ выявил достоверное ($p = 0.038$) снижение доли правильных нажатий на целевой девиант у испытуемых, спавших глубоким сном (группа 2 + группа 3). А у испытуемых, которые достигли только 2-й стадии (группа 1), обнаружил повышение доли правильных ответов ($p = 0.042$). Межгрупповое сравнение показало значимые различия между группами в сессии распознавания после сна ($p = 0.002$).

Влияние стадии пробуждения на долю правильных ответов при распознавании звуков. Анализировали также влияние стадии пробуждения на долю правильных ответов, для этого сравнивали между собой группы 2 и 3 — испытуемых, достигших третьей стадии во время дневного сна, но разбуженных во время сна различной глубины. ANOVA для повторных измерений выявил тенденцию к взаимодействию факторов “сессия” × “стадия пробуждения”: ($F(1,20) = 4.0925, p = 0.056$) (рис. 2 (б)). Апостериорный анализ показал, что разбуженные во время глубокого сна (группа 3) после пробуждения демонстрировали достоверно меньшее количество правильных ответов ($p = 0.004$) по сравнению с сессией до сна. Испытуемые, которые проснулись из легкого сна (группа 2), показали такую же долю правильных ответов, как и до сна ($p = 0.860$). Межгрупповое сравнение не выявило значимых различий между ними.

Влияние глубины сна на точность распознавания звуков. ANOVA для повторных измерений выявил тенденцию к взаимодействию факторов “сессия” × “глубина сна”: ($F(1,32) = 3.7784, p = 0.06$). В ходе внутригруппового сравнения d' — показателя, характеризующего точность распознавания, — было обнаружено, что испытуемые из группы 1 — спавшие поверхностным сном — после пробуждения показали d' выше, чем до сна ($p = 0.034$.) Испытуемые с глубоким сном (группа 2 + группа 3) не продемонстрировали каких-либо изменений d' ($p = 0.782$) (рис. 2 (в)).

При этом межгрупповые сравнения показали, что до сна у испытуемых с поверхностным и глубоким сном d' значимо не различались. Однако после сна люди, достигшие третьей стадии, узнавали звуки достоверно хуже ($p = 0.013$), чем те, у кого была только первая или вторая стадия.

Влияние стадии пробуждения на точность распознавания звуков (по данным d'). Сравнение групп 2 и 3 — испытуемых, достигших третьей стадии во время дневного сна, но разбуженных во время сна различной глубины, показало сопоставимые значения d' в обеих сессиях распознавания. Внутригрупповой анализ также не выявил значимого влияния стадии пробуждения на точность распознавания в этих группах (рис. 2 (г)).

Время реакции. Анализ времени реакции при распознавании звуков не выявил досто-

верных межгрупповых различий и какого-либо значимого влияния дневного сна.

Влияние дневного сна на вызванные ответы мозга при распознавании звуков. В группе 1 в сессии распознавания до сна анализ вызванной активности не показал значимых различий в ВП на стандарт и девиант. Но после сна ответы на целевой девиант в теменной области отличались достоверно более выраженным негативным компонентом в окне 444–636 мс ($p = 0.03$, рис. 3 (а)). Таким образом, у лиц, не достигших глубокой стадии дневного сна, при распознавании звуков после пробуждения девиантный звук вызывает выраженное позднее негативное отклонение ВП.

В группе 2 были выявлены различные ВП на целевой девиант и на стандарт в сессии распознавания до сна. Значимые ($p = 0.046$) отличия обнаружены в центральных и теменных отделах в негативном компоненте в окне 644–696 мс (рис. 3 (б)). Однако в сессии распознавания после сна ответы на стандартный и девиантный звук уже не различались. Таким образом, до сна у субъектов, спавших глубоким сном, но разбуженных из поверхностных стадий, сначала была выражена поздняя негативность в ответ на девиант, но после дневного сна этот компонент нивелируется.

В группе 3 в сессии распознавания до сна ВП на целевой девиант отличается от ВП на стандарт более выраженным поздним субкомпонентом P300 — P3b. Достоверные различия обнаружены в окне 280–392 мс ($p = 0.004$) в задних отделах коры, где в ответе на девиант этот субкомпонент имеет большую амплитуду, а также в окне 284–372 мс ($p = 0.012$) в передних отделах, где он, наоборот, меньше по амплитуде, чем в ответе на стандарт (рис. 4 (а)). Помимо этого, различные ответы на девиант и стандарт отмечены и в сессии распознавания после сна: в позитивном компоненте P1 в окне 8–64 мс ($p = 0.048$), а также в окне раннего субкомпонента P300 P3a — 296–408 мс ($p = 0.014$, рис. 4 (б)). Сравнение двух сессий — до сна и после сна — выявило значимое влияние сна на вызванные ответы. Различия достоверны для разностей между ответами на девиант и стандарт (между разностным ВП до сна и разностным ВП после сна) в передних отделах в негативном компоненте 300–404 мс: после сна этот компонент переходит в область позитивных значений ($p = 0.028$, рис. 4 (в)). Анализ латентно-

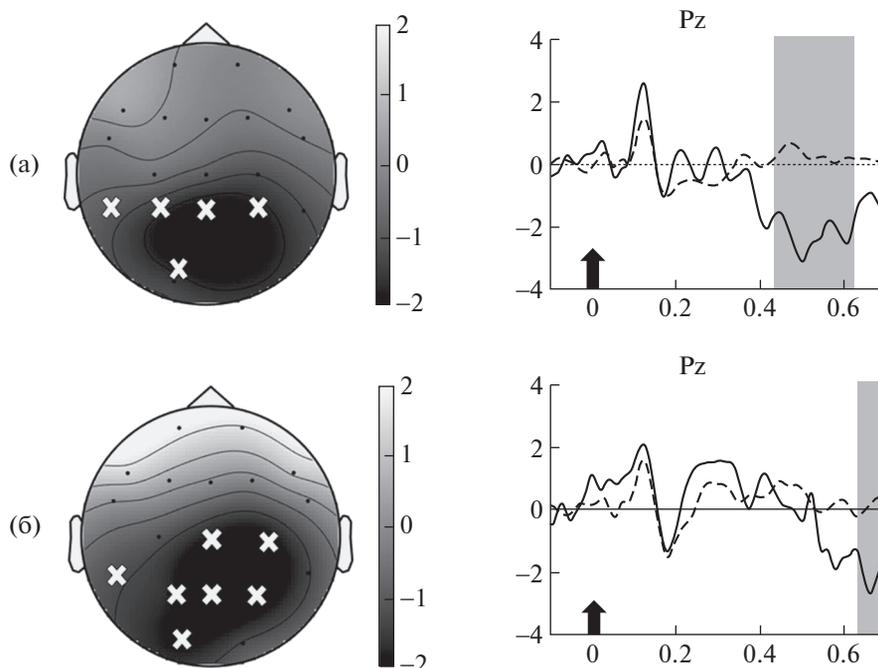


Рис. 3. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на целевой девиант и стандарт. (а) — у группы 1 ($n = 12$) после сна. Слева — топография разности ВП (девиант минус стандарт) через 544 мс после предъявления звука. Белые кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый негативный кластер в окне 444–636 мс. Справа показаны усредненные вызванные потенциалы в ответ на девиант (сплошная линия) и стандарт (пунктирная линия) в отведении Pz. (б) — у группы 2 ($n = 10$) до сна. Слева — топография разности ВП (девиант минус стандарт) через 672 мс после предъявления звука. Белые кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый негативный кластер в окне 644–696 мс. Справа — вызванные потенциалы в ответ на девиант (сплошная линия) и стандарт (пунктирная линия) в отведении Pz. Стрелка — начало подачи звука. Затемнение — временное окно, в котором выявлены значимые различия. Ось абсцисс — время в секундах, ось ординат — амплитуда в микровольтах.

Fig. 3. Event-related potentials (ERPs) in response to the target deviant and the non-target standard: (a) — in group 1 ($n = 12$) after sleep. On the left, topography of the ERPs difference (deviant minus standard) is shown at $t = 544$ ms after the sound presentation. White crosses are electrodes that were in a statistically significant negative cluster in 444–to–636-ms time window. On the right, the grand mean averaged waveform of evoked potentials (EP) in response to deviant (the solid line) and standard (the dashed line) at Pz electrode. (б) — in group 2 ($n = 10$) before sleep. On the left, topography of the ERPs difference (deviant minus standard) is shown at $t = 672$ ms after the sound presentation. White crosses are electrodes that were in a statistically significant negative cluster in 644–to–696-ms time window. On the right, the grand mean averaged waveform of EP in response to deviant (the solid line) and standard (the dashed line) at Pz electrode. The arrow is the start of presenting the sound. The grey shadowed region is a time window where the statistically significant differences were; X-axis — time in seconds; Y-axis — amplitude in microvolts.

стей компонентов ВП показал, что у группы 3 после сна наблюдается увеличение латентного периода P3a и P3b в ответ на девиантный звук. Значимое увеличение латентности наблюдалось во всех центральных отведениях: в Fz, ($p < 0.001$ для P3a и $p < 0.001$ для P3b); в Cz, ($p < 0.001$ для P3a и $p < 0.001$ для P3b); Pz, ($p < 0.001$ для P3a и $p < 0.001$ для P3b) (рис. 5 (а)–(б)). Латентность компонента P1 не изменилась. Таким образом, у лиц, разбуженных во

время третьей стадии, до сна присутствует теменная позитивность в ответ на девиант, которая представляет собой поздний субкомпонент P300 — P3b. Хотя после сна позитивность в окне 300–404 мс в ответ на девиант сохраняется, но с учетом увеличившейся латентности она уже находится в окне раннего субкомпонента P300 — P3a. Также и ее максимум локализуется уже не в теменных отделах, а смещается в передние отведения.

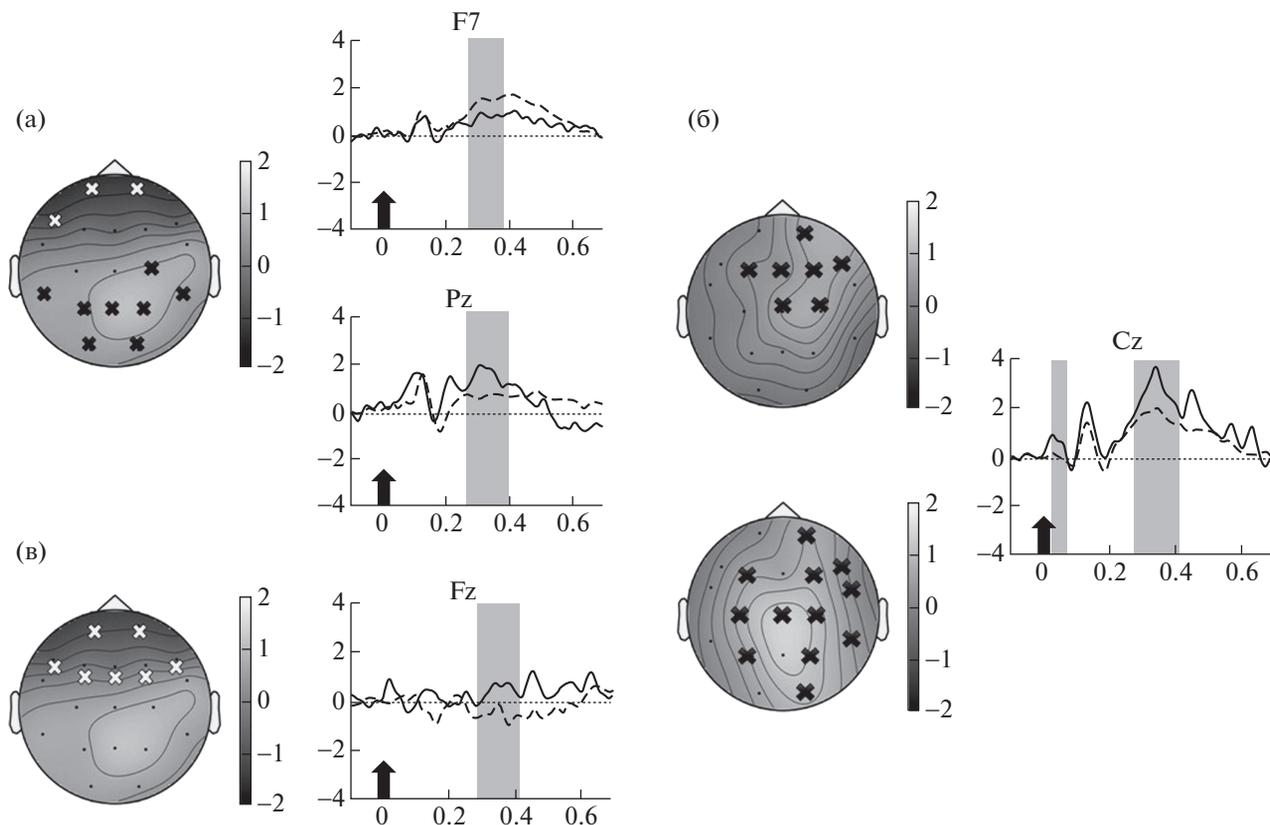


Рис. 4. Вызванные потенциалы (ВП) в ответ на целевой девиант и стандарт у группы 3 ($n = 12$). (а) — до сна. Слева — топография разности (девиант минус стандарт) через 336 мс после предъявления звука. Белые кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый негативный кластер в окне 284–372 мс. Черные кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый позитивный кластер в окне 280–392 мс. Справа — вызванные потенциалы в ответ на девиант (сплошная линия) и стандарт (пунктирная линия) в отведении F7 (вверху) и в отведении Pz (внизу). (б) — после сна. Слева вверху — топография разности ВП (девиант минус стандарт) во временном окне 36 мс после предъявления звука. Черные кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый позитивный кластер в окне 8–64 мс. Слева внизу — топография разности ВП (девиант минус стандарт) во временном окне 352 мс после предъявления звука. Черные кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый позитивный кластер в окне 296–408 мс. Справа — вызванные потенциалы в ответ на девиант (сплошная линия) и стандарт (пунктирная линия) в отведении Cz. (в) — разность разностных ВП (девиант минус стандарт) до и после сна. Слева — топография разностей (разностный ВП до сна минус разностный ВП после сна) через 352 мс после предъявления звука. Белые кресты — отведения ЭЭГ, вошедшие в значимый негативный кластер в окне 300–404 мс. Справа — разность после сна (сплошная линия) и разность до сна (пунктирная линия) в отведении Fz. Остальные обозначения как на рис. 3.

Fig. 4. Event-related potentials (ERPs) in response to the target deviant and the non-target standard in group 3 ($n = 12$): (a) — before sleep. On the left, topography of the ERPs difference (deviant minus standard) is shown at $t = 336$ ms after the sound presentation. White crosses are electrodes that were in a statistically significant negative cluster in 284 to–372-ms time window. Black crosses are electrodes that were in significant positive cluster in 280–to–392-ms time window. On the upper right, the grand mean averaged waveform of ERPs in response to deviant (the solid line) and standard (the dashed line) at F7 electrode. On the lower right, the grand mean averaged waveform of ERPs in response to deviant (the solid line) and standard (the dashed line) at Pz electrode. (б) — after sleep. On the upper left, topography of the ERPs difference is shown at $t = 36$ ms after the sound presentation. Black crosses are electrodes that were in a statistically significant positive cluster in 8–to–64-ms time window. On the lower left, topography of the ERPs difference is shown at $t = 352$ ms after the sound presentation. Black crosses are electrodes that were in a statistically significant positive cluster in 296–to–408-ms time window. On the right, the grand mean averaged waveform of ERPs in response to deviant (the solid line) and standard (the dashed line) at Cz electrode. (в) — the difference of ERPs differences before and after sleep. On the left, topography of the difference of the ERPs differences (the ERPs difference before sleep minus the ERPs difference after sleep) is shown at $t = 352$ ms after the sound presentation. White crosses are electrodes that were in a statistically significant negative cluster in 300–to–404-ms time window. On the right, the ERPs difference before sleep (the solid line) and the ERPs difference after sleep (the dashed line) at Fz electrode. Other designations as in fig. 3.

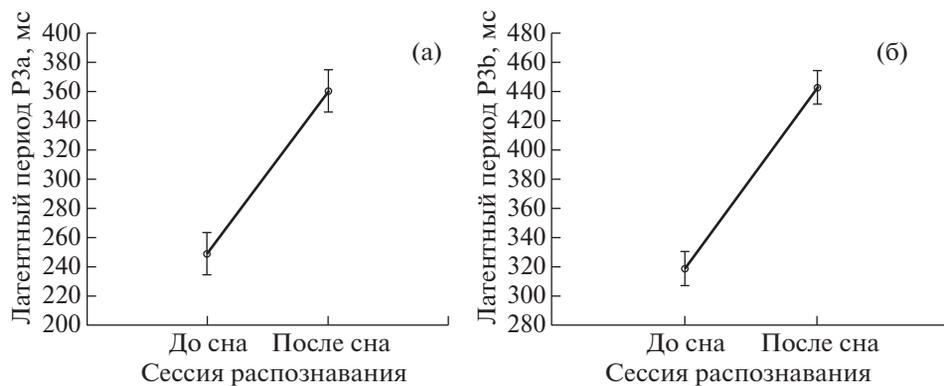


Рис. 5. Латентный период субкомпонентов P300 до и после сна. (а) – латентный период P3a в отведении Fz; (б) – латентный период P3b в отведении Pz. Остальные обозначения как на рис. 2.

Fig. 5. Latency of P300 subcomponents before and after sleep: (a) – latency of P3a at Fz electrode (б) – latency of P3b at Pz electrode. Other designations as in fig. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наши результаты свидетельствуют о том, что глубокий дневной сон может иметь инерцию, которая негативно влияет на распознавание звуков. Так, испытуемые, достигшие третьей стадии во время 1-часового дневного сна, после пробуждения правильно распознали меньше звуков, чем до сна.

Сравнив отдельно группы с разной стадией пробуждения, мы обнаружили, что выраженную инерцию вызывает форсированное пробуждение из глубокого сна. Добровольцы, разбуженные из третьей стадии, чаще ошибались, чем в сессии до сна, а у испытуемых, у которых присутствовала третья стадия, но которые были разбужены из первой или второй, количество правильных ответов не изменилось. Следовательно, инерцию сна вызывает не столько наличие глубокого сна как таковое, сколько именно пробуждение из него. В этом наши результаты согласуются с данными ранее опубликованной работы, в которой было показано, что пробуждение из третьей стадии ухудшает поведенческие показатели (Stones, 1977).

Помимо процента правильных ответов, у добровольцев с глубоким сном и точность распознавания звуков, оцениваемая по параметру d' , была ниже, чем у субъектов с поверхностным сном. Однако статистически значимого влияния стадии пробуждения на d' мы не обнаружили. Поскольку данный параметр кроме количества правильных нажатий

на целевой девиант учитывает также ошибочные нажатия на нецелевой девиант, можно заключить, что уменьшение числа правильных ответов сопровождалось также уменьшением количества ошибок. Такое снижение количества ответов после пробуждения из глубокого сна могло быть вызвано общим замедлением реакций, как правильных, так и ошибочных. Но, к сожалению, нам не удалось выявить достоверные межгрупповые различия и какое-либо значимое влияние дневного сна на время реакции, возможно, из-за того, что звуки предъявлялись в довольно быстром темпе (1 стимул в секунду), и если испытуемый не успевал ответить до конца межстимульного интервала, то такие реакции классифицировались как артефактные и не анализировались.

Помимо негативного влияния на распознавание звуков форсированного пробуждения из глубокого сна, наши результаты свидетельствуют также о том, что неглубокий дневной сон улучшает распознавание звуков. В частности, у тех субъектов, у которых наблюдалась только 2-я стадия, мы наблюдали рост доли правильных ответов и увеличение точности распознавания. Это улучшение можно объяснить одной из функций сна – консолидацией памяти. В обеих сессиях распознавания стандарт и девианты имели одни и те же характеристики, поэтому уже в первой сессии различения звуков у испытуемых могла сформироваться память об их свойствах,

благодаря которым их можно отличить друг от друга. В течение дневного сна произошло закрепление полученного навыка, что позволило увеличить количество правильных ответов во второй сессии. Это подтверждает данные о том, что сон, по крайней мере, некоторые его стадии, способствует сенсорному распознаванию (Andrillon et al., 2017).

Чтобы прояснить механизмы нарушения распознавания звуков в состоянии инерции сна, мы попытались ответить на вопрос: на каком уровне нарушается распознавание звуков? На раннем этапе анализа физических характеристик звуков сенсорными отделами мозга? Или на позднем этапе принятия решения о сходстве либо различии звуков? Для этого мы анализировали вызванные потенциалы в ответ на распознававшиеся звуки.

В группе 1 у испытуемых, не достигших третьей стадии во время дневного сна, при распознавании звуков после пробуждения целевой девиант вызывает в теменных областях выраженное негативное отклонение в окне 444–636 мс. Этот компонент можно интерпретировать как подготовку моторного ответа, так как в заданиях, требующих двигательной реакции, ответ сопровождается поздней негативностью, которая начинается до начала движения и продолжается после него (Shibasaki et al., 1980; Brunia et al., 2011). Поскольку до сна этот компонент ВП на девиант не был выражен, то его появление после сна можно объяснить процессами сон-зависимой консолидации памяти (Украинцева и др., 2018), протекающими во время сна. То есть это изменение ВП можно рассматривать как следствие закрепления во время дневного сна навыка различения целевого девианта и реагирования на него. В итоге это привело к лучшему распознаванию звуков после пробуждения, что подтверждается значимым ростом доли правильных ответов у группы 1.

В группе 2 у лиц, достигших третьей стадии во время дневного сна, но разбуженных из поверхностных стадий, мы наблюдали противоположные сдвиги: если до сна у этих лиц регистрировалась выраженная поздняя негативность в ответ на целевой девиант, то после сна данный компонент не был обнаружен. Если интерпретировать этот компонент как возможный коррелят подготовки моторного ответа (Shibasaki et al., 1980; Brunia et al., 2011), то его исчезновение может говорить о том, что у данных испытуемых сон не способ-

ствовал улучшению навыка распознавания звуков. Либо, несмотря на то, что они были разбужены из поверхностного сна после естественного завершения третьей стадии, погружение в глубокий сон наложило отпечаток на их состояние, и через 10 мин после пробуждения, когда началась повторная сессия распознавания, их работоспособность еще не достигла оптимального уровня.

В группе 3, разбуженных во время третьей стадии дневного сна и характеризовавшихся выраженным негативным влиянием инерции сна на распознавание, было обнаружено, что до сна ВП на девиант отличался более высокоамплитудным позитивным отклонением в окне 284–392 мс в задних отделах. Теменная локализация максимума этого компонента, а также тот факт, что он представляет собой второй пик P300, указывает на то, что это P3b — поздний субкомпонент P300, который регистрируется при активном направленном внимании (Escera et al., 1998). Однако после сна латентность P3a и P3b увеличивается, различия между ответами на стандарт и девиант в окне P3b нивелируются, и девиант отличается от стандарта только более выраженным субкомпонентом P3a, который рассматривается как коррелят пассивного, произвольного внимания (Escera et al., 1998). По-видимому, эти изменения можно рассматривать как проявления инерции сна, которая в этой группе была сильнее всего выражена, и на поведенческом уровне приводила к росту количества ошибок.

Однако несмотря на то, что под действием инерции сна пропадает выраженный P3b в ответ на девиант, в области более ранних, сенсорных компонентов ВП наблюдается увеличение амплитуды P1 — компонента, связанного с обработкой физических характеристик стимула. В отличие от P3b, коррелята произвольного, направленного внимания, P1 отражает более базовые, досознательные этапы анализа сенсорных сигналов (Ibrahim et al., 2018). Ранее было показано, что компонент P1 регистрируется (и его амплитуда даже может увеличиваться) при засыпании (de Lugt et al., 1996) и под анестезией (Hooff et al., 1997). Можно заключить, что ранние этапы сенсорного распознавания не нарушаются и при низких уровнях бодрствования, в том числе и на фоне инерции сна.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о негативном влиянии инерции сна на поздние, когнитивные, компоненты ВП. Прежде всего – на выраженность P300, и особенно его более позднего компонента P3b, связанного с активным произвольным вниманием. После глубокого сна может также уменьшаться выраженность N400, компонента, связанного с подготовкой моторного ответа. Эти результаты могут указывать на то, что инерция сна нарушает концентрацию внимания, что в итоге затрудняет принятие решения и формирование ответа на значимые сигналы.

Интересно, что испытуемые, разбуженные из глубокого сна и характеризовавшиеся наиболее выраженной его инерцией, достоверно отличались от двух других групп по ряду показателей архитектуры сна. Анализ полисомнограмм показал, что у этих субъектов скорость засыпания и продолжительность сна были больше, чем у остальных групп, длительность третьей стадии выше, чем у группы, разбуженной из 1-й или 2-й стадии. Поэтому мы решили проверить, не были ли связаны эти различия с предшествующим дефицитом сна. Ведь было показано, что предварительная депривация медленноволнового сна увеличивает его длительность в последующий период восстановления, а также вызывает инерцию, что негативно сказывается на выполнении задания (Ferrara et al., 1999). Однако сравнение продолжительности ночного сна в ночь, предшествовавшую эксперименту, а также субъективных оценок сонливости в начале и в конце эксперимента не обнаружило значимых отличий между тремя группами. Значимые расхождения были выявлены только в субъективной оценке глубины сна в течение эксперимента. Таким образом, можно заключить, что три группы испытуемых имеют индивидуальные особенности механизмов инициации и поддержания сна, которые в результате могут обуславливать у некоторых из них, в частности, у субъектов с особенно длительной и глубокой третьей стадией, возникновение выраженной инерции сна при форсированном пробуждении. Чем обусловлены эти индивидуальные различия архитектуры сна – вопрос, который требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволяют заключить, что дневной сон способен иметь инерцию, которая ухудшает распознавание трудноразличимых звуков. При этом инерцию вызывает не столько наличие самой глубокой, третьей стадии сна как таковое, сколько именно пробуждение из нее. Также мы обнаружили, что неглубокий дневной сон улучшает различение звуков, по-видимому, этот эффект может объясняться одной из функций сна – консолидацией памяти. То есть дневной сон как таковой, при условии, что он не имеет инерции, благотворно влияет на сенсорное распознавание. Анализ ВП показал, что инерция сна затрагивает прежде всего поздние когнитивные компоненты. При этом она не оказывает негативного влияния на ранние компоненты ВП. По-видимому, инерция сна не нарушает ранние этапы сенсорного распознавания, связанные с анализом физических параметров стимула. Но она затрудняет поздние этапы, требующие активного, направленного внимания – этапы принятия решения и формирования ответа на стимул.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (в рамках научного проекта РФФИ № 19-313-90067 Аспиранты) и из средств государственного бюджета по госзаданию на 2019–2021 годы (№ г.р. АААА-А17-117092040004-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Украинцева Ю.В., Левкович К.М., Sake K.L., Полищук А.А., Мартынова О.В. Улучшение распознавания звуков после их предъявления во время сна. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2018. 68 (5): 614–626.
- Andrillon T., Pressnitzer D., Leger D., Kouider S. Formation and suppression of acoustic memories during human sleep. Nat. Commun. 2017. 8 (1): 179.
- Asaoka S., Masaki H., Ogawa K., Murphy T., Fukuda K., Yamazaki K. Performance monitoring during sleep inertia after a 1-h daytime nap: Sleep inertia. J. Sleep Res. 2010. 19 (3): 436–443.
- Asaoka S., Fukuda K., Murphy T., Abe T., Inoue Y. The Effects of a Nighttime Nap on the Error-Monitoring Functions During Extended Wakefulness. Sleep. 2012. 35 (6): 871–878.

- Bruck D., Pisani D.L.* The effects of sleep inertia on decision-making performance. *J. Sleep Res.* 1999. 8 (2): 95–103.
- Brunia H.M., Hackley S.A., van Boxtel J.M., Kotani Y., Ohgami Y.* Waiting to Perceive: Reward or Punishment? *Clin Neurophysiol.* 2011. 122 (5): 858–868.
- De Lugt D.R., Loewy D.H., Campbell K.B.* The Effect of Sleep Onset on Event Related Potentials With Rapid Rates of Stimulus Presentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996. 98(6): 484–492.
- Escera C., Alho K., Winkler I., Naatanen R.* Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J. Cogn. Neurosci.* 1998. 10 (5): 590–604.
- Felton M., Broughton R.* Differential effects of arousal from slow wave versus REM sleep. *Psychophysiology.* 1968. 5 (2): 231.
- Ferrara M., Gennaro L. De, Ferlazzo F., Curcio G., Barattucci M., Bertini M.* Auditory evoked responses upon awakening from sleep in human subjects. *Neurosci. Lett.* 2001. 310 (2–3): 145–148.
- Ferrara M., Gennaro L., De Bertini M.* The effects of slow-wave sleep (SWS) deprivation and time of night on behavioral performance upon awakening. *Physiol. Behav.* 1999. 68 (1–2): 55–61.
- Ibrahim A.I., Ting H.N., Moghavvemi M.* The Effects of Audio Stimuli on Auditory-Evoked Potential in Normal Hearing Malay Adults. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018. 12 (5): 25–34.
- Jewett M.E., Wyatt J.K., Ritz-De Cecco A., Khalsa S.B., Dijk D.J., Czeisler C.A.* Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness. *J. Sleep Res.* 1999. 8 (1): 1–8.
- Kaida K., Ogawa K., Nittono H., Hayashi M., Takahashi M., Hori T.* Self-awakening, sleep inertia, and P3 amplitude in elderly people. *Percept. Mot. Skills.* 2006. 102 (2): 339–351.
- Langdon D.E., Hartman B.* Performance upon sudden awakening. *Tech. Doc. Rep. SAMTDR. USAF Sch. Aerosp. Med.* 1961. 62 (8): 17.
- Rechtschaffen A., Kales A.* Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1969. 20 (2): 246–247.
- Scott J.S.F.* 'Critical reactivity' (Pieron) after abrupt awakenings in relation to EEG stages of sleep. *Psychophysiology.* 1968. 4: 370.
- Shibasaki H., Barrett G., Halliday A.M., Halliday E.* Scalp Topography of Movement-related Cortical Potentials. *Prog. Brain Res.* 1980. 54: 237–242.
- Stones M.J.* Memory performance after arousal from different sleep stages. *Br. J. Psychol.* 1977. 68 (2): 177–181.
- Takahashi M., Arito H.* Sleep Inertia and Autonomic Effects on Post-Nap P300 Event-Related Potential. *Ind. Health.* 2008. 36 (4): 347–353.
- Takahashi M., Fukuda H., Arito H.* Brief naps during post-lunch rest: Effects on alertness, performance, and autonomic balance. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1998. 78 (2): 93–98.
- Van Hooff J.C., De Beer N.A., Brunia C.H., Cluitmans P.J., Korsten H.H.* Event-related Potential Measures of Information Processing During General Anesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997. 103 (2): 268–281.
- Webb W.B., Agnew H.* Reaction time and serial response efficiency on arousal from sleep. *Percept. Mot. Skills.* 1964. 18 (3): 783–784.
- Wickens T.D.* Elementary signal detection theory. Oxford University Press. 2002. 271.

THE INFLUENCE OF DAYTIME SLEEP INERTIA ON AUDITORY RECOGNITION OF HARDLY DISTINGUISHABLE SOUNDS

M. O. Shilov^{a,#}, K. M. Liaukovich^a, O. V. Martynova^{a,b}, and Yu. V. Ukraintseva^a

^a Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

^b Centre for Cognition and Decision Making, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

[#]e-mail: mixa@soi.su

Sleep inertia is a transition state from sleep to wakefulness, which is characterized by decreased attention and productivity and disorientation. After awakening this state can last from several minutes to several hours. Despite a rather long history of studying this phenomenon, there are still no studies aimed at assessing its effect on auditory recognition. In this study, we investigated the effect of daytime sleep inertia on recognition of difficult to discriminate sounds and evaluate its effect on the event-related potentials in response to recognized sounds. 45 healthy volunteers distinguished sim-

ilar sounds before and after one-hour afternoon nap. We found that light daytime sleep improved sound recognition. At the same time, the sleep inertia was caused not just by the presence of deep sleep (slow-wave sleep), but by the awakening from this stage – awakened volunteers from slow-wave sleep recognized sounds worse than before sleep. This deterioration was accompanied by an increase in the latency of the late cognitive components P3a and P3b; the latency of the early components did not change, but the amplitude of P1 component increased after sleep. The obtained results allow us to conclude that sleep inertia does not adversely affect the early stages of signal processing, at which the sensory characteristics of stimuli are evaluated, but it violates the later stages, which are mostly associated with decision making.

Keywords: inertia, slow-wave sleep, auditory recognition, P1, P3a, P3b, event-related potential, EEG

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612.821+159.91

**КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОСПРИЯТИИ МЕДИАКОНТЕНТА
РАЗНОЙ МОДАЛЬНОСТИ**

© 2021 г. Н. Н. Лебедева¹, Е. Д. Каримова^{1,*}, В. В. Потапов², Р. К. Потапова³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Московский государственный лингвистический университет, Москва, Россия

*e-mail: e.d.karimova@gmail.com

Поступила в редакцию 14.06.2020 г.

После доработки 25.09.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Современное общество большое количество времени тратит на потребление медиаконтента, состоящего из визуальной и/или звуковой информации, что может создавать дополнительное эмоциональное напряжение и перегружать кору информационным потоком.

Целью данного пилотного исследования было выявить, какие психофизиологические изменения показателей функционального состояния происходят при восприятии медиаконтента разной модальности.

С каждым из 19 испытуемых проводилось по 3 эксперимента в разные дни (“звук”, “видео”, “видео + звук”). До и после сессий проводились тестирование сенсомоторной реакции, запись ЭКГ; ЭЭГ регистрировали до, после и во время сессий; после экспериментов проводилось анкетирование.

Достоверные различия между сессиями с разными типами стимулов были получены только в динамике показателей ЭЭГ. Наиболее “ресурсозатратным” было восприятие аудиоматериала: после сессии снижалась мощность альфа- и повышалась мощность бета2-ритмов, повышались значения пиковой частоты альфа- и бета-ритмов, а во время сессии повышались мощности тета- и бета-ритмов. Восприятие видео без звука сопровождалось снижением интереса и внимания, после сессии повышалась мощность альфа-ритма в покое и уменьшалось значение пиковой частоты. Восприятие видео со звуком сопровождалось повышением мощности бета-ритмов, поддерживались интерес и внимание, а после сеанса повышались мощности тета- и бета-ритмов.

Ключевые слова: медиа, ЭЭГ, вариабельность сердечного ритма, сенсомоторные реакции, функциональное состояние

DOI: 10.31857/S004446772101007X

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире человек привык жить в окружении медиапространства. Стремительная цифровизация жизни приводит к тому, что практически невозможно увидеть молодого человека в транспорте или очереди без гаджета в руке. Большую часть свободного времени молодые люди проводят за просмотром или прослушиванием блогов, подкастов, новостей, передач, фотографий, в перерывах или зачастую параллельно с основной деятельностью. Хотя, безусловно, подобной тен-

денции не прослеживается у лиц старшего поколения (Кандыбович, 2020).

Высокая эффективность и низкая стоимость информационно-коммуникационных технологий, появившихся в последнее десятилетие, стали необходимым субстратом для погружения в медиапространство и цифровую реальность молодых людей (Введение в “Цифровую” экономику, 2017). Быстрое развитие технического прогресса также способствует укоренению привычки к получению сиюминутного удовольствия и откладыва-

нию достижения долгосрочных целей, т.е. прокрастинации (Мохова, Неврюев, 2013).

Отличительной чертой погружения в интернет-среду современного поколения является нецеленаправленное поглощение информации, которое заполняет “паузы” в жизни человека (ожидание в очереди, поездки на общественном транспорте, перерывы на работе или учебе). Подобный досуг при этом воспринимается как простой и легкий способ переключиться и отдохнуть. При этом происходит не целевой поиск интересующего содержания, а “серфинг” в сети, т.е. просмотр и прослушивание предлагаемого алгоритмом сайта контента (Белозерова, 2020).

Тенденция последних нескольких лет — это появление агрегаторов коротких видеороликов (TicTok, stories), которые можно смотреть в общественных местах без звука, а также возникновение “подкастов” — аудио-передач различного формата и содержания. Подобные явления представляются лишь отражением потребности современного человека заполнять паузы восприятием какого-либо медиаконтента. Причем в зависимости от ситуации и окружения молодые люди для досуга выбирают один из типов модальности, например, в общественных местах (транспорте, учебных заведениях, поликлиниках) обычно употребляется визуальный контент без звукового сопровождения, а за рулем, во время работы за компьютером, прогулки чаще используют только аудиальные медиа — подкасты, аудиокниги, передачи.

В результате подобной вовлеченности в цифровую среду человек и человеческий мозг привыкает к состоянию постоянного потребления информации — визуальной и слуховой стимуляции, без которой становится некомфортно. Непрерывная обработка ярких визуальных и эмоциональных слуховых стимулов не может не сказаться на функциональном состоянии мозга, поскольку восприятие — один из сложнейших и ресурсозатратных процессов когнитивной деятельности, затрагивающий все уровни, начиная от органов чувств и заканчивая ассоциативными зонами коры больших полушарий (Батуев, 2010; Островский, Шевелев, 2003), при этом основными информационными каналами для человека, безусловно, являются зрение и слух (Лурья, 2013; Костевич, 2006; Захарова и др., 2017).

Если рассматривать функциональное состояние как результат взаимодействия модулирующих систем мозга и высших отделов коры больших полушарий, который определяет текущий режим деятельности человека (Марютина, Ермолаев, 1997), то длительная афферентная зрительная или слуховая стимуляция перед основной трудовой деятельностью человека или во время пауз, с одной стороны, может способствовать поддержанию достаточно высокого уровня активации коры, но с другой — приводить к напряжению и перегрузке анализаторов, истощению нервной системы.

Поскольку массовое вовлечение в медиасреду с использованием гаджетов — явление достаточно новое, серьезных нейрофизиологических исследований этой проблемы еще не проводилось. В научных работах последнего десятилетия активно исследовали интернет-зависимости, при этом было обнаружено, что у лиц с интернет-зависимостью наблюдается снижение амплитуды P300 и увеличение его латентности (отражающей распределение внимания) (Duven et al., 2015; Park et al., 2016), а также уменьшение амплитуды компоненты N170 (Peng et al., 2017). Также есть свидетельства о повышении дельта- и тета-ритмов ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования (Kim et al., 2017), меньшей доли мощности бета-ритма в спектре (Son et al., 2015) и наоборот — о снижении дельта- и повышении бета-ритмов ЭЭГ в височных областях (Park et al., 2017). Авторы также отмечают (D’Hondt et al., 2015), что проблемы зачастую связаны со снижением ингибиторного контроля и повышением амплитуды вызванных потенциалов на сигналы. Большинство исследователей обнаружили нарушение способности к самоконтролю (т.е. торможение и мониторинг ошибок), которое связано с недостаточной активацией фронтальных областей.

Мы не нашли работ, в которых были бы представлены результаты исследований с помощью психофизиологических методик влияния потребления видео- и аудиоконтента на функциональное и эмоциональное состояние человека в повседневной жизни. При этом тот факт, что сейчас мозг человека в условиях жизни в большом городе перегружен сенсорным потоком, подтверждают многие психологи (Еляков, 2005; Hallowell, 2005; Torkel, 2008). Сможет ли человек качественно отдох-

нуть, просматривая или прослушивая СМИ, как это скажется на его работоспособности и функциональном состоянии? Так или иначе, медиaprостранство все больше становится частью современной реальности, особенно для молодых людей, и важной задачей сегодняшней нейропсихологии является оценка воздействия погружения в медиaprостранство на функциональное состояние мозга.

В нашем пилотном эксперименте мы моделировали ситуацию, когда человек заполняет паузу просмотром или прослушиванием развлекательного медиаматериала. Предполагалось, что после различных сессий изменения зрительно-моторных реакций, сердечно-сосудистой деятельности, активности головного мозга укажут на влияние определенного “досуга” на функциональное состояние человека в целом. Целью данного исследования было выявить, какие нейрофизиологические и психофизиологические изменения показателей функционального состояния происходят при восприятии медиаконтента разной модальности, какой вид медиаматериала при восприятии требует наибольшего психоэмоционального ресурса.

МЕТОДИКА

В пилотном исследовании принимали участие 19 человек: 17 женщин и 2 мужчин, возраст 19–21 год. С каждым участником проводили по 3 эксперимента в три разных дня, всего в исследование вошли данные 57 экспериментов. В каждом эксперименте испытуемому предлагали прослушать или просмотреть медиаконтент определенной модальности – только звуковой ряд (“звук”), только видеоряд (“видео”), или видео со звуком (“видео+звук”). Подбор медиаконтента осуществляли при участии специалистов кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики МГЛУ, при этом учитывали интересы исследуемой социальной группы (студенты 2–3-го курса). В связи с этим была предложена популярная молодежная передача о знаменитостях и музыкантах, в которой чередовались интервью с приглашенными гостями, видеосюжеты и музыкальные клипы. Для того чтобы восприятие стимульного материала происходило в одинаковых условиях новизны информации, в трех разных сессиях использовали три разных выпуска данной передачи (по контексту и формату все выпуски были

схожи). Очередность подачи медиаконтента каждой модальности рандомизировали. Длительность предъявления каждого из стимулов составляла 45 мин (среднее время однократного просмотра медиаконтента в обычной жизни). Испытуемым ставили задачу прослушать или просмотреть предлагаемый материал и по окончании эксперимента письменно ответить на вопросы, касающиеся деталей контента.

Опросник содержал вопросы, связанные с внимательностью испытуемых (например, сколько женщин и сколько мужчин участвовали в передаче), пониманием происходящего контекста (определить ситуацию, стиль общения, смысл коммуникации), а также эмоциональной реакцией испытуемых (их отношение к воспринимаемому материалу, эмоциональный фон коммуникации). Кроме того, после всех экспериментов испытуемые должны были в свободной форме написать о том, какая экспериментальная сессия была для них субъективно легче, а какая – тяжелее, и почему.

Также после завершения всех экспериментальных сессий испытуемым определяли ведущую модальность восприятия (“визуал”, “аудиал”, “кинестетик”) с использованием методики С. Ефремцева (Фетискин, 2009). Данный тест содержит 48 вопросов с заранее известной реакцией в зависимости от ведущего типа восприятия, после чего делается вывод о том, к какому образу восприятия больше склонен человек – визуальному, акустическому или кинестетическому (связанному с тактильными ощущениями, осязанием, вкусом, обонянием).

До и после каждой сессии с прослушиванием или просмотром медиаматериала с каждым испытуемым проводили психофизиологическое тестирование и запись фоновой ЭЭГ с закрытыми и открытыми глазами. Для оценки функционального состояния испытуемых предлагались следующие тесты: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР); сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР); запись ЭКГ с анализом variability сердечного ритма (ВСР).

В тесте ПЗМР испытуемому было необходимо как можно быстрее нажать на кнопку при предъявлении светового сигнала, всего 75 предъявлений. При проведении теста СЗМР двухальтернативного выбора испытуемому

предъявляли серию из 75 световых стимулов со случайным распределением зеленого и красного цвета. Задачей было как можно быстрее нажать на правую кнопку в ответ на зеленый стимул и на левую кнопку в ответ на красный стимул. Запись была проведена при помощи УПФТ-1/30 “Психофизиолог” (Медиком-МТД, г. Таганрог). Анализировали среднее время T_{cp} и среднеквадратичное отклонение СКО правильных ответов, максимальное и минимальное время реакции, а также общее число ошибок (количество пропусков, неправильных нажатий) и уровень сенсомоторных реакций (интегральный показатель быстроты и качества). Известно, что время простой сенсомоторной реакции отражает функциональное состояние ЦНС, а также некоторые свойства нервной системы человека (например, силу возбуждения или подвижность нервных процессов) (Ендриховский и др., 1996; Коробейникова, 2012). Время же выполнения сложных сенсомоторных тестов (всегда большее) связано с усложнением центрального звена психической деятельности и зависит от таких факторов, как объем и переключение внимания, оперативная память, мышление, личностные особенности испытуемых (Ендриховский и др., 1996; Ильин, 2005).

Пятиминутную запись ЭКГ (минимум 300 R-R-интервалов) проводили в положении сидя во втором стандартном отведении с помощью УПФТ-1/30 “Психофизиолог” (Медиком-МТД, г. Таганрог), обработку производили методом вариационной кардиографии. Помимо средней длительности R-R-интервалов и ее стандартного отклонения SD, были определены спектральные показатели кардиограммы (LF, HF, VLF, суммарная мощность спектра) и индекс напряжения Баевского ИН (Баевский, Иванов, 2001). Исследование ВСП представляет собой эффективный метод оценки взаимодействия сердечно-сосудистой и других систем организма, а применение спектрального анализа позволяет оценить баланс парасимпатической и симпатической регуляции (Баевский, Иванов, 2001; Рябыкина, Соболев, 1996).

Анализ динамики мощности ритмов ЭЭГ проводили для оценки изменения функционального состояния мозга, уровня активности и внимания. Регистрацию ЭЭГ проводили в спокойном состоянии с открытыми и закрытыми глазами до и после сессии

(фоновые пробы), а также во время восприятия стимульного материала с помощью энцефалографа-анализатора “Нейровизор” с 11 электродами (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, O1, O2), расположенными по системе “10-20”, монополярно относительно объединенных ушных электродов A1 и A2. Для всех отведений задавали частоту опроса 256 Гц, полосу пропускания 0.5–70 Гц, импеданс менее 30 кОм. На первом этапе в программе “Типология” происходила запись ЭЭГ, а затем в этой же программе были рассчитаны частотные спектры по эпохам, равным 4.75 с, для дальнейшей обработки. В результате спектрального анализа были получены значения амплитуд спектральной мощности и пиковые значения частот в полосах частот тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета-1 (13–24 Гц), и бета-2 (24–35 Гц) ритмов по каждому из 11 отведений. Далее значения ритмов различных отведений усреднялись по фронтальным, центральным и теменно-затылочным областям. Таким образом были получены средние значения мощности четырех ритмов (тета, альфа, бета-1, бета-2) для трех областей мозга (лобная, центральная, теменно-затылочная) в каждой пробе (глаза закрыты (ГЗ), глаза открыты (ГО) и во время восприятия стимульного материала).

Для анализа динамики мощности ритмов во время восприятия стимульного материала все время сессии (45 мин) разделили на 3 периода (по 15 мин каждый) – начало сеанса, середина сеанса и конец сеанса (первый, второй и третий фрагмент). Далее значения спектральной мощности, зарегистрированные в середине и в конце сеанса, нормировали к значениям, полученным в начале. Также получали относительные изменения мощности ритмов после сессии в пробах с закрытыми и открытыми глазами.

Для анализа динамики спектральных показателей рассчитывались относительные значения мощности в фоновых пробах (значения “после” нормировались к значениям до сессии), а также во время сессии – середина по сравнению с началом (второй фрагмент к первому) и конец по сравнению с началом (третий фрагмент к первому). Таким образом, рассматривались *относительные* значения мощности ритмов в фоновых пробах при закрытых и открытых глазах (нормированные к значениям до сеанса) и динамика значения мощности ритмов ЭЭГ во время сес-

Таблица 1. Результаты психофизиологического тестирования; средние значения и стандартное отклонение по экспериментам с разными стимулами
Table 1. Results of psychophysiological testing: average values and standard deviation for experiments with different stimuli

		звук	видео	видео + звук
Среднее время простой реакции (ПЗМР), мс	до	215 ± 17	214 ± 11	234 ± 20
	после	214 ± 14	210 ± 12	212 ± 14
Среднее время сложной реакции (СЗМР), мс	до	412 ± 25	392 ± 19	395 ± 19
	после	399 ± 21	386 ± 17	404 ± 22
Средняя длительность R-R-интервалов ЭКГ, мс	до	719 ± 31	720 ± 34	748 ± 37
	после	755 ± 38	794 ± 42	777 ± 40
Индекс напряжения ИН	до	174 ± 35	177 ± 28	175 ± 26
	после	121 ± 21	94 ± 19	117 ± 22
Общая мощность ЭКГ	до	4641 ± 234	3318 ± 198	4090 ± 221
	после	5097 ± 251	9057 ± 648	7092 ± 324

сии – середина, нормированная к началу, и конец, нормированный к началу.

Статистический анализ проводили с помощью ПО Statistica 64 (StatSoft. Inc.). Использовались следующие методы анализа: критерий Уилкоксона для парных сравнений, дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями, факторный анализ ANOVA.

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом ИВНД и НФ РАН, г. Москва. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Статистический анализ проводили по принципу “от общего к частному”, т.е. вначале не учитывали никакие факторы (типы стимула, день эксперимента), а сравнивали значения психофизиологических показателей “до” и “после” каждой сессии с помощью парного критерия Уилкоксона. Далее с использованием дисперсионного анализа ANOVA с по-

вторными измерениями добавляли фактор “стимул” и выявляли влияние типа стимульного материала на динамику психофизиологических показателей.

Кроме фактора “стимул” также анализировали влияние определенного дня участия в опытах на динамику показателей, поскольку можно предположить, что проведение эксперимента в первый, второй и третий раз для испытуемого будет отличаться по эмоциональным реакциям.

Тест “Простая зрительно-моторная реакция”

При проведении статистического анализа с применением парного критерия Уилкоксона было показано, что после эксперимента у испытуемых достоверно уменьшается среднее время простой зрительно-моторной реакции ($p = 0.03$).

Использование однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями (до-после) и фактором “стимул” позволило выявить влияние стимульного материала на среднее время (на уровне тенденции при $p = 0.07$, табл. 1) и минимальное время простой зрительно-моторной реакции (достоверно с уровнем значимости $p = 0.03$). Минимальное и среднее время ПЗМР практически не изменилось после сессии “звук” и “видео” и снизилось после просмотра видео со звуком. При этом анализ ANOVA с учетом

Таблица 2. Показатель вариабельности сердечного ритма – средние значения и стандартное отклонение по экспериментам в разные дни**Table 2.** Heart rate variability: average values and standard deviation for experiments on different days

		1 день	2 день	3 день
Общая мощность спектра ЭКГ, мкВ ²	до	4856 ± 985	3375 ± 765	3924 ± 738
	после	4467 ± 1015	6702 ± 889	8106 ± 1034

фактора “день” (т.е. влияние дня эксперимента на результаты) не показал никаких значимых отличий.

Тест “Сложная зрительно-моторная реакция”

Парное сравнение результатов “до” и “после” эксперимента не выявило каких-либо значимых отличий. Дисперсионный анализ ANOVA с фактором “стимул” также не показал значимого влияния фактора на динамику показателей сложной зрительно-моторной реакции. Однако с учетом фактора “день” было выявлено влияние дня проведения эксперимента на уровень сенсомоторных реакций и число неправильных ответов (достоверно с уровнем значимости $p = 0.005$ и $p = 0.03$, табл. 2). Показатель уровня сенсомоторных реакций (УСР) рассчитывается с учетом скорости ответа, числа пропусков и числа неверных ответов – чем выше этот интегральный показатель, тем лучше результаты теста.

В первый день эксперимента у испытуемых первоначально был самый низкий УСР, который повысился после сессии на 73%, что свидетельствует о процессе обучения. Также можно наблюдать, что показатели УСР до сессии возрастают от первого дня к третьему. При этом после сессии восприятия медиаконтента во второй и третий день наблюдалась тенденция к ухудшению уровня сенсомоторных реакций после эксперимента.

Вариабельность сердечного ритма

Анализ показателей ВСР до и после эксперимента с помощью парного критерия Уилкоксона выявил значимые ($p < 0.01$) различия по всем показателям: после эксперимента у испытуемых достоверно увеличились длительность R-R-интервалов и разброс средне-

го, снизился индекс напряжения, увеличилась общая спектральная мощность (табл. 1, 2). Все это говорит о расслаблении и усилении парасимпатической регуляции после сессий.

Однако дисперсионный анализ ANOVA не выявил достоверного влияния вида стимульного материала на динамику показателей ВСР. При этом удалось выявить влияние фактора “день” на общую спектральную мощность ЭКГ (достоверно с уровнем значимости $p = 0.05$): в первый день эксперимента изменений не наблюдалось, тогда как во второй и третий день общая мощность возрастала после сессии (табл. 2), что соответствует большему состоянию расслабления организма.

Спектральный анализ ЭЭГ

Анализ относительных изменений мощности ритмов ЭЭГ осуществляли с помощью дисперсионного анализа с использованием факторов “стимул”, “область скальпа”, “день”.

Анализ состояния покоя до и после сессий. Дисперсионный анализ ANOVA выявил влияние фактора “стимул” на относительные изменения мощности тета-, альфа- и бета2-ритмов в фоне при закрытых глазах ($p = 0.02$, $p = 0.04$ и $p = 0.05$ соответственно). После сессии с прослушиванием аудиоконтента (сессии “звук”) наблюдались снижение мощности альфа-ритма и повышение мощности бета2-ритма (рис. 1). Наибольшие изменения бета2-ритма после прослушивания аудиоконтента происходили в теменно-затылочных областях: относительная мощность бета2-ритма там достигала 1.36 отн. ед., тогда как в центральных и фронтальных областях повышалась только до 1.12 отн. ед. (взаимо-

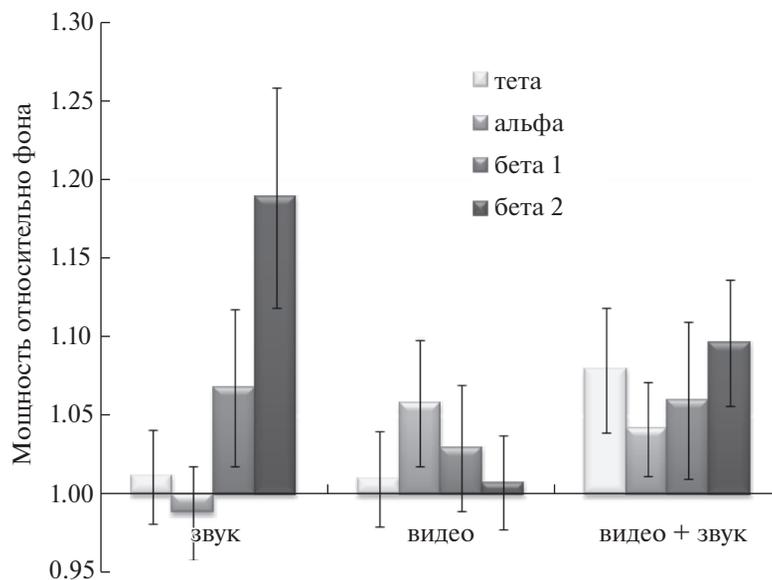


Рис. 1. Изменения спектральной мощности ЭЭГ-ритмов после сессий с различными стимулами в пробе с закрытыми глазами. Достоверное влияние фактора “стимул” на относительные изменения мощности тета-, альфа- и бета2-ритмов (ANOVA, $p = 0.02$, $p = 0.04$ и $p = 0.05$ соответственно). Вертикальные планки соответствуют 0.95 доверительного интервала.

Fig. 1. Changes in the EEG rhythms spectral power after sessions with different stimuli in a trial with closed eyes. Significant influence of the “stimulus” factor on the relative changes in the power of theta, alpha, and beta2 rhythms (ANOVA, $p = 0.02$, $p = 0.04$, and $p = 0.05$, respectively). The vertical bars correspond to 0.95 of the confidence interval.

действие факторов “стимул”*“область скальпа”, $p = 0.02$).

После эксперимента с просмотром видео без звука наблюдалось повышение мощности альфа-ритма, при этом остальные ритмы практически не изменялись (их относительные значения близки к единице). После сессии, в которой предлагался просмотр видео со звуком, также наблюдалось повышение мощности альфа-ритма, но при этом повышались тета- и бета-ритмы.

Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA изменений мощности альфа-ритма после сессий при закрытых глазах выявил влияние фактора “день” (уровень значимости $p = 0.02$). Анализ относительной мощности альфа-ритма при закрытых глазах показал, что только в первый день эксперимента после сессии мощность альфа-ритма была ниже, чем до сессии.

Анализ динамики ЭЭГ во время восприятия медиаконтента. Дисперсионный анализ показал значимое влияние фактора “стимул”

(уровень значимости $p = 0.004$, рис. 2) на относительные изменения мощности в середине сессии по сравнению с началом (отношение показателей второго фрагмента к первому). Данные изменения также в большей степени происходили в теменно-затылочных отведениях (взаимодействие факторов “стимул”*“область скальпа”, $p = 0.04$).

Стоит отметить, что значения мощностей всех ритмов повышались в большей степени в середине сессии в экспериментах “звук” и “видео+звук”. Мощность тета-ритма значительно повышалась в эксперименте с прослушиванием только звукового канала. При этом мощности альфа- и бета-ритмов также увеличивались. Наименьшие изменения мощности ЭЭГ наблюдались при просмотре только видеоконтента. При восприятии же видео вместе с аудио в большей степени наблюдалось повышение мощностей быстрых бета-ритмов.

Анализ пиковой частоты ритмов ЭЭГ. При проведении однофакторного дисперсионно-

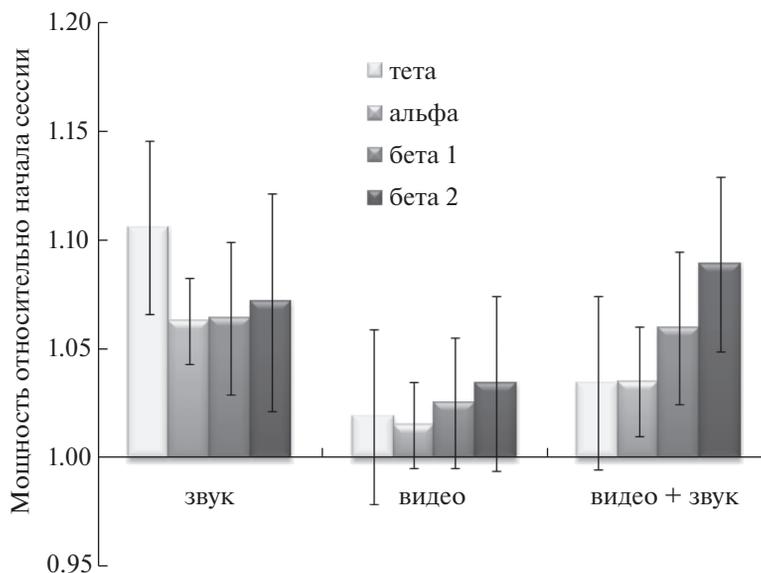


Рис. 2. Изменения спектральной мощности ЭЭГ-ритмов в середине 45-минутной сессии относительно начала при восприятии различных стимулов. Достоверное влияние фактора “стимул” (ANOVA, $p = 0.004$). Вертикальные планки соответствуют 0.95 доверительного интервала.

Fig. 2. Changes in the EEG rhythms spectral power in the middle of the 45 min session relative to the beginning when different stimuli are perceived. Significant influence of the “stimulus” factor (ANOVA, $p = 0.004$). The vertical bars correspond to 0.95 of the confidence interval.

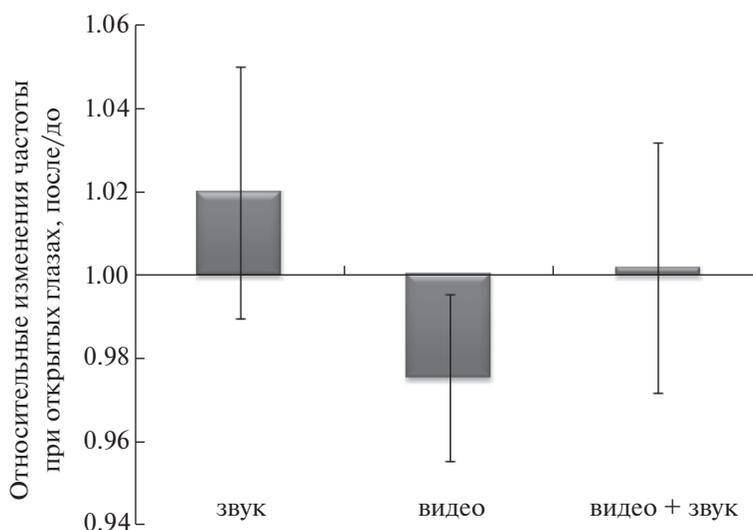


Рис. 3. Изменения пиковой частоты альфа-ритма после сессий с различными стимулами в пробе с открытыми глазами. Достоверное влияние фактора “стимул” (ANOVA, $p = 0.04$). Вертикальные планки соответствуют 0.95 доверительного интервала.

Fig. 3. Changes in the peak frequency of the alpha rhythm after sessions with different stimuli in a trial with open eyes. Significant influence of the “stimulus” factor (ANOVA, $p = 0.04$). The vertical bars correspond to 0.95 of the confidence interval.

го анализа было показано, что фактор “стимул” достоверно влияет на изменения пиковой частоты альфа-ритма в пробе с открыты-

ми глазами (уровень значимости $p = 0.04$). Можно видеть (рис. 3), что после прослушивания аудиоканала частота ритма повыша-

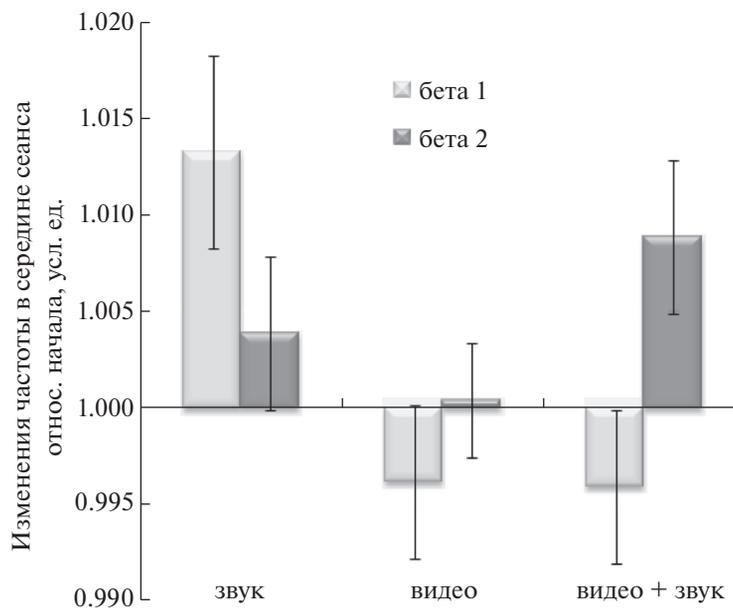


Рис. 4. Изменения пиковой частоты бета-ритмов в середине сессии по сравнению с началом при восприятии различных стимулов. Достоверное влияние фактора “стимул” (ANOVA, $p = 0.002$). Вертикальные планки соответствуют 0.95 доверительного интервала.

Fig. 4. Changes in the peak frequency of beta rhythms in the middle of the session compared to the beginning when different stimuli are perceived. Significant influence of the “stimulus” factor (ANOVA, $p = 0.002$). The vertical bars correspond to 0.95 of the confidence interval.

лась, после просмотра видео — снижалась, а после просмотра видео совместно со звуковым каналом практически не изменялась.

В середине сеанса (рис. 4) по сравнению с началом достоверно повышалась частота бета-1-ритма при восприятии только звукового

Таблица 3. Эмоциональные реакции испытуемых во время просмотра или прослушивания медиаконтента различной модальности

Table 3. Emotional responses of subjects while viewing or listening to media content of various modality

Стимул	Вызываемые эмоции	Комментарии после эксперимента
звук	радость удовольствие раздражение	сложно воспринимать речь без зрительного образа; не понятно, сколько людей, что за место; сложно сконцентрироваться; устаешь эмоционально дорисовывать картину
видео	радость удовольствие раздражение	важную роль начинают играть мимика и жесты; сложно понять тему диалога; нужно много домысливать
видео + звук	восторг возмущение радость ликование удовольствие раздражение недовольство	легче всего воспринимать; нет дополнительной нагрузки для зрителя; не нужно ничего достраивать в голове

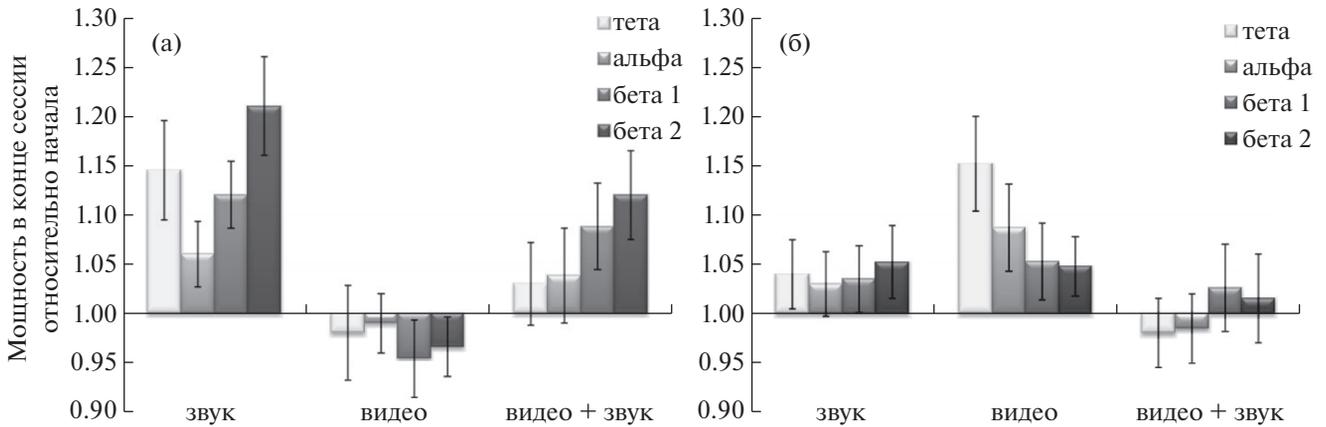


Рис. 5. Изменения спектральной мощности ЭЭГ-ритмов в конце 45-минутной сессии относительно начала при восприятии различных стимулов у испытуемых, которые отмечали наибольшую сложность восприятия, (а) в сессии со звуком, (б) в сессии с видео без звука. Достоверное влияние сочетания фактора “стимул”*“группа испытуемых” (ANOVA, $p = 0.01$). Вертикальные планки соответствуют 0.95 доверительного интервала.

Fig. 5. Changes in the EEG rhythms spectral power in the end of the 45 min session relative to the beginning when different stimuli are perceived. (a) – the subjects reported the greatest difficulties in perceiving the session with sound only, (b) – the subjects reported the greatest difficulties in perceiving the session with video only. Significant influence of the “stimulus”*“subjects” factors (ANOVA, $p = 0.01$). The vertical bars correspond to 0.95 of the confidence interval.

сигнала (ANOVA с повторными измерениями, фактор “стимул”, уровень значимости $p = 0.002$). В это же время в сеансах с просмотром видео, наоборот, наблюдалось снижение частоты бета-1-ритма.

Анализ опросников испытуемых. Проверка заполненных опросников испытуемых показала, что вопросы, касающиеся запоминания деталей контента, не вызвали затруднений, кроме, разумеется, сессии только со звуком. Многие участники в комментариях отмечали, что при восприятии только аудиоконтента было сложно определить гендерный состав участников передачи. Анализ вопросов, касающихся эмоциональной реакции испытуемых, выявил, что сессии только со звуковым или только с видеоконтентом вызывают более узкий спектр субъективных эмоциональных ощущений по сравнению с сессией, где видео предъявлялось со звуком. При том, что сессии “звук” и “видео” вызвали как положительные эмоции (“радость”, “удовольствие”), так и отрицательные (“раздражение”). Однако после сессии “видео+звук” испытуемые отмечали в опросниках более сложные эмоциональные состояния, такие как “восторг”, “возмущение”, “ликование”, “недовольство” (табл. 3).

Анализ ответов испытуемых после всех экспериментов показал, что для 8 участников наиболее сложной была сессия только с видео, а для 11 испытуемых – сессия только со звуком. Комментарии участников, описывающих субъективные трудности при восприятии сессий, представлены также в табл. 3. Ожидается самой легкой была сессия предъявления видео со звуком.

Тестирование доминирующей перцептивной модальности С. Ефремцева выявило среди участников 9 “визуалов”, 8 “кинестетиков” и 2 “аудиала”. Причем среди тех, кому было сложнее во время сессии с одним звуком, было 6 “кинестетиков” и 5 “визуалов”, а в группе испытуемых, которая испытывала больший дискомфорт во время сессии с одним только видео – 2 “аудиала”, 4 “визуала” и 2 “кинестетика”.

По результатам опроса мы разделили участников эксперимента на 2 группы – тех, кому сложнее было во время сессии “звук” (11 человек), и кому сложнее было во время сессии “видео” (8 человек), и сравнили динамику спектральной мощности ЭЭГ с учетом дополнительного фактора “испытуемые”. Было выявлено достоверное влияние взаимодействия факторов “стимул”*“испытуемые”

(ANOVA с повторными измерениями, фактор “стимул”, уровень значимости $p = 0.01$) на динамику мощности спектров ЭЭГ в конце сессии по сравнению с началом (рис. 5). У испытуемых, которым тяжелее было воспринимать только звук (рис. 5 (а)), в конце этой сессии достоверно повышалась мощность тета- и бета-2-ритмов, при этом в конце сессии “видео” достоверных различий с началом эксперимента не наблюдалось, а в сессии “видео+звук” повысилась только мощность бета-ритмов.

Испытуемые, которым субъективно сложнее было во время сессии “видео”, продемонстрировали достоверное повышение мощности тета- и альфа-ритмов в конце этой сессии, в отличие от двух других (рис. 5 (б)).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ результатов в экспериментах по восприятию медиаконтента разной модальности выявил несколько основных факторов.

Во-первых, на динамику психофизиологических и нейрофизиологических показателей влиял день проведения эксперимента. Подобный эффект был вполне ожидаем, поэтому последовательность подачи стимульного материала разной модальности у различных участников исследования была рандомизирована. Также для исследования восприятия медиаконтента различной модальности авторы сочли необходимым проводить эксперименты в разные дни, учитывая возможность дифференцировать влияние этих факторов. Интересно, что день проведения исследования сказался в большей степени на психофизиологических показателях, таких как уровень сенсомоторных реакций, число ошибок, общая мощность спектра ЭКГ. Результаты сложной зрительно-моторной реакции отразили процесс обучения и тренировки от первого дня к третьему. В первый день до сессии (первый подход к тесту) наблюдался самый низкий уровень сенсомоторных реакций, который возрос уже после сессии во второй подход. Показатель общей мощности спектра ЭКГ повышался только во второй и в третий дни эксперимента. Таким образом, в первый день эксперимента мы наблюдали психофизиологические проявления ориентировочной реакции, знакомства с экспериментатором и с условиями эксперимента.

Также стоит отметить, что *психофизиологические тесты*, такие как ПЗМР, СЗМР и ВСР, показали более “грубые” изменения, связанные не с особенностями восприятия различных типов медиа, а с уменьшением концентрации внимания после 45-минутной сессии (на что указывают увеличение числа ошибок ПЗМР, снижение уровня сенсомоторных реакций), снижением физической активности и преобладанием парасимпатической регуляции (что отразилось в повышении длительности R-R-интервалов, снижении индекса напряжения) (Theorell, 2003; Григорьев, Баевский, 2001).

Процесс восприятия медиаконтента разной модальности скорее отразился на *показателях ЭЭГ*. Фоновая проба с закрытыми глазами – основная проба при проведении регистрации ЭЭГ, отражающая индивидуальное распределение мощности по ритмам, характеристики альфа-ритма. Состояние покоя с закрытыми глазами, прежде всего, характеризуется максимальным уровнем альфа-ритма, поскольку отсутствуют сенсорные потоки, отсутствует сознательная концентрация внимания на стимулах, когнитивный анализ (Klimesch, Sauseng, 2007). Известно, что депрессия альфа-ритма указывает на активацию коры. Таким образом, общая десинхронизация альфа-ритма сопровождается активной обработкой сенсорной информации в соответствующих зонах коры, повышение уровня внимания, возможно, также кодирование информации для хранения в памяти (Новикова, 2015; Klimesch, 2012).

После сессии с прослушиванием аудиоконтента (сессия “звук”) наблюдались снижение мощности альфа-ритма и повышение мощности более быстрых бета-ритмов в большей степени в теменно-затылочных областях (рис. 2). Подобное распределение активности может говорить о повышении у испытуемых уровня активации, которое развилось после восприятия только звукового канала, а также о возможных сложностях с расслаблением после экспериментальной сессии (Базанова и др., 2008).

После сессии “видео” наблюдалось повышение мощности альфа-ритма, при этом мощности остальных ритмов практически не изменялись, что свидетельствует о состоянии расслабления, покоя и снижении уровня внимания. По-видимому, просмотр видеоконтента без звука не вызывал значительной

активации коры и когнитивной обработки (Новикова, 2015). После сессии, в которой предлагался просмотр видео со звуком, также наблюдалось усиление мощности альфа-ритма, но при этом увеличивались и мощности тета- и бета-ритмов.

Тета-ритм ЭЭГ отражает активность корково-лимбических нейросетей (Buzsaki, 2002; Hasselmo, Stern, 2014). По В. Клиמשу (Klimesch, 2012) синхронизация тета-ритма отражает активную избирательную обработку информации в небольшом количестве гиппокампадно-корковых петель обратной связи. При этом тета-активность возникает при кодировании новой или извлечении недавней информации из памяти. Наконец, было показано, что тета-активность индуцирует и усиливает долговременную потенциацию в гиппокампе (Clarke et al., 2012).

С другой стороны, есть данные об участии тета-синхронизации в эмоциональных реакциях и активации больших полушарий со стороны лимбической системы (Равич-Щербо, 2004). В ряде экспериментальных ситуаций, для которых характерен рост эмоционального возбуждения, в ЭЭГ наблюдалась генерализованная синхронизация тета-активности (Orekhova et al., 2006; Liu et al., 2012; Kugler, Laub, 1971; Stroganova et al., 1998; Futaigi et al., 1998). Более того, в некоторых работах указывают, что усиление активности тета-ритма происходит при негативном эмоциональном реагировании (Русалова, 2014), эмоциональном и умственном напряжении (Мачинская, 2012).

Повышение мощности бета-ритма, особенно верхнего диапазона, традиционно считается признаком активации корковых структур (Мачинская, 2012), в частности, при умственной нагрузке. В исследованиях некоторых авторов умственная деятельность с элементами новизны ведет к повышению мощности бета2-диапазона, а успешное выполнение вербальных заданий и тестов на зрительно-пространственные отношения сопровождается увеличением бета-активности в левом полушарии (Равич-Щербо, 2004).

Таким образом, увеличение мощности бета- и тета-ритмов после сессии просмотра видео со звуком может свидетельствовать о повышенном внимании, когнитивной деятельности, процессах запоминания. В данном случае можно также полагать, что присутствует

эмоциональная окрашенная когнитивная реакция на контент, при этом в отличие от сессии “звук”, где наблюдалось снижение альфа-ритма, после эксперимента “видео + звук” наблюдалось повышение мощности альфа-ритма, т.е. состояние было более спокойное и расслабленное.

Анализ относительной мощности альфа-ритма при закрытых глазах в разные экспериментальные дни показал, что только в первый день эксперимента после сессии мощность альфа-ритма была ниже, чем до сессии. Как уже было сказано, первый день всегда является самым некомфортным для испытуемых – новая обстановка и знакомство с условиями эксперимента не способствуют расслабленному состоянию.

Интересно рассмотреть динамику мощности ритмов ЭЭГ *во время восприятия* медиаконтента различной модальности. Во-первых, стоит отметить, что значения мощностей всех ритмов повышаются в середине сессии в экспериментах “звук” и “видео+звук”. При восприятии только аудиоконтента сильнее всего возрастает мощность тета-ритма, что может отражать процессы запоминания, эмоциональную реакцию на содержание контента или же затормаживание корковых процессов. При восприятии же видео вместе с аудио в большей степени наблюдалось повышение мощностей быстрых бета-ритмов, что можно трактовать как процесс корковой активации, анализа информации, направленного внимания, однако без повышенного напряжения и эмоциональной реакции, как в случае с аудиоканалом.

При этом восприятие только видеоканала в середине сеанса не сопровождалось значимыми отклонениями мощности ритмов, что скорее всего связано с меньшим подключением внимания и анализом вербального потока, поскольку основным информационным каналом, связанным с речью в данном контексте, являлся все-таки звуковой канал, а видеокартинка, вероятно, воспринималась без информационного анализа. Если вспомнить также, что после сессии просмотра видео в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами повышалась только мощность альфа-ритма в отличие от других экспериментов, можно предположить, что испытуемые не испытывали выраженного интереса к происходящему, поскольку отсутствовал информативный звуковой канал, а видеоряд

воспринимался скорее фоном (Захарова и др., 2017; Траут, Райс, 2018).

Стоит отметить, что повышение мощности тета- и альфа-ритмов в середине сессии может свидетельствовать о развитии состояния монотонии. Было показано, что развитие состояния монотонии сопровождается у операторов повышением одновременно мощности тета-, альфа- и бета-ритмов (Лебедева, Каримова, 2014). В своих исследованиях В.Н. Кирой (Кирой, Асланян, 2005, 2006) и некоторые другие авторы (Тхоревский и др., 1985) рассматривают подобное одновременное увеличение мощности альфа-, тета- и бета-ритмов как отражение двух противоположных тенденций — снижения функционального состояния коры как генеральной тенденции и поддержания на высоком уровне активности областей, которые обеспечивают реализацию деятельности, т.е. повышения уровня напряжения, связанного с преодолением снижения уровня бодрствования за счет волевых усилий.

Также рассматривались изменения пиковой частоты ритмов ЭЭГ во время и после восприятия медиаконтента. Частота альфа-ритма является достаточно устойчивой индивидуальной характеристикой, отражает единый агрегированный ресурс генерации электрической активности мозга (Шевелев, Барк, 2001; Hooper, 2005; Lopes da Silva, 1991) и является информативным предиктором эффективности когнитивной и психомоторной деятельности, а его вариабельность отражает изменения в кортикально-таламических взаимодействиях (Hooper, 2005; Медведев и др., 1996; Klimesch et al., 1993; Nunez et al., 2001). Климеш (Klimesch, 2013) полагал, что индивидуальная частота альфа-ритма положительно коррелирует со скоростью передачи и обработки информации. При этом высокие значения частоты основного пика альфа-ритма ассоциируются с повышенной креативностью, успешностью решения когнитивных задач, выбором оптимальной стратегии поведения (Базанова, 2009; Базанова, 2011; Bornkessel et al., 2004).

Повышение пиковой частоты альфа-ритма после сессии “звук” может свидетельствовать об увеличившейся скорости обработки информации. Также в середине сеанса возрастают пиковые частоты бета- и бета-2-ритмов, что также свидетельствует о повышении активности корковых процессов. Противо-

положную динамику мы наблюдали при восприятии только видеоконтента — снижение частоты альфа-ритма после сессии и снижение частоты бета-1-ритма в середине эксперимента. Снижение частоты при просмотре видео может говорить о снижении активности структур мозга, что скорее всего сопровождалось развитием скуки и снижением тонуса. Интересно, что во время восприятия видео со звуком снижалась частота бета-1 и повышалась частота бета-2-ритмов.

Анализ ответов испытуемых после проведения экспериментов показал, что весь медиаматериал вызывал как положительные, так и отрицательные эмоции вне зависимости от модальности, кроме того, зачастую испытуемые указывали на возникновение и “радости”, и “раздражения” в одном эксперименте.

Интересно, что после восприятия только аудио или только видеоконтента участники эксперимента отмечали только три вида эмоций: “радость”, “удовольствие” или “раздражение”, тогда как сессия “видео+звук” вызвала намного более разнообразную палитру более сложных эмоций, таких как “восторг”, “возмущение”, “ликование” и “недовольство”, помимо упомянутых выше. То есть именно полное восприятие и визуальной, и акустической информации вызывали у участников эксперимента многообразие переживаний и чувств (Шадриков, 2002).

По результатам субъективной оценки каждого участника произошло разделение на тех, кому было сложнее во время сессии с одним звуком (среди них было 6 “кинестетиков” и 5 “визуалов”), и тех, кто испытывал больший дискомфорт во время сессии с одним только видео (среди них 2 “аудиала”, 4 “визуала” и 2 “кинестетика”). Достаточно логично выглядит то, что двум “аудиалам” было сложнее во время сессии, где отсутствовал звуковой канал. “Кинестетикам” по натуре достаточно сложно находиться неподвижно в одной и той же позе, поэтому эксперимент с регистрацией ЭЭГ для них должен был быть сам по себе дискомфортным вне зависимости от стимульного материала, хотя такого вопроса и не задавали. Интересно, что среди тех участников, которые отметили больший дискомфорт в эксперименте только с видео, были 4 “визуала”, которые предпочитают зрительный информационный канал. Можно предположить, что в эксперименте “звук”

“визуалам” было проще дополнить картину при восприятии одного звука, домысливая обстановку и персонажей, а видеоряд мог вызывать негативные эмоции.

Анализ изменения конечного фрагмента сессии по сравнению с началом показал значимые изменения только после разделения испытуемых на две группы по результатам ответов о наиболее сложной по субъективным ощущениям сессии. У 11 испытуемых, для которых наиболее тяжелой показалась сессия только со звуком, в конце этой сессии значительно повышается мощность тета- и бета-ритмов при сопровождении небольшого повышения альфа-активности. При этом в конце сессии “звук” изменений спектральной мощности не наблюдается. Как уже было сказано, одновременное повышение тета-, альфа- и бета-ритмов может свидетельствовать о развитии монотонии, при этом на фоне общего торможения коры возникает повышение активности определенных структур, связанных с волевым поддержанием уровня внимания и процессами памяти (Лебедева, Каримова, 2014; Кирой, Асланян, 2005, 2006), что сопровождается эмоциональным напряжением, о котором свидетельствовали потом участники эксперимента.

Испытуемые, которым субъективно труднее было во время эксперимента с просмотром видео без звука, продемонстрировали значительное повышение тета- и альфа-активности в конце данной сессии, в отличие от двух других. Таким образом, можно говорить о развитии разлитого торможения, снижении уровня внимания и интереса участников, которые сообщили о наибольших трудностях в этом эксперименте, а также о включении дефолтной системы мозга во время пассивного бодрствования (Raichle, 2015).

Результаты данного пилотного исследования свидетельствуют, прежде всего, о том, что прослушивание аудиоконтента на самом деле требует значительного ресурса когнитивной деятельности, включения внимания, концентрации на аудиопотоке, использования воображения для анализа контента без использования дополняющего видеопотока. Возможно также, что отсутствие видеоканала требовало обращения к внутреннему контексту своего опыта для дополнения картины и анализа воспринимаемой информации. Сессия с одним видеоконтентом также вызывала дискомфорт, но продолжительное восприя-

тие сопровождалось постепенным снижением внимания и интереса, развитием общего торможения корковых процессов, возможным включением работы дефолтной системы мозга (Raichle, 2015), что можно объяснить развитием монотонии и отсутствием основного информационного потока – речи. При этом только восприятие видео со звуковым сопровождением было наиболее приятным и комфортным для участников, а также вызывало намного более широкий и разнообразный круг эмоциональных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные показатели ЭЭГ в разных пробах продемонстрировали достаточно согласованную картину восприятия медиаконтента различной модальности. Именно звуковой канал являлся основным информационным каналом медиаконтента, при этом отсутствие визуального сопровождения вызывало дополнительный дискомфорт при восприятии и анализе. Восприятие одного звукового канала вызвало наибольшую активацию коры, при этом обработка, анализ и запоминание информации с использованием только аудиоканала требовали усиления внимания, вызывали больший эмоциональный ответ, подключение дополнительных ресурсов (повышение тета- и бета-ритмов). Просмотр только видеоконтента без звукового сопровождения и речи сопровождался постепенным снижением уровня внимания и интереса, развитием общего торможения коры, и скорее воспринимался как фон для спокойного бодрствования. Наиболее комфортной для испытуемых была сессия с восприятием видео и звукового сигнала вместе. При этом участники отмечали большое разнообразие эмоциональных реакций, поддерживался достаточный уровень активности, наблюдались эмоциональные реакции интереса, но не требовалось привлечения дополнительных ресурсов. Психофизиологические тесты при этом оказались нечувствительными в задаче обнаружения различий функционального состояния после восприятия медиаконтента разной модальности.

Выражаем благодарность сотрудникам и студентам кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики МГЛУ за участие и сотрудничество при проведении исследования.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 18-18-00477.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. 3: 108–127.
- Базанова О.М.* Вариабельность и воспроизводимость индивидуальной частоты альфа-ритма ЭЭГ в зависимости от экспериментальных условий. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. 61 (1): 102–111.
- Базанова О.М.* Современная интерпретация альфа-активности ЭЭГ. Успехи физиологических наук. 2009. 40 (3): 32–53.
- Базанова О.М., Мерная Е.М., Штарк М.Б.* Биопроизводство в психомоторном обучении: электрофизиологическое обоснование. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. 94 (5): 539–556.
- Батуев А.С.* Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. 3. СПб.: Питер. 2010. 317 с.
- Белозерова Ю.М.* Опыт применения медиатехнологий, виртуальной и дополненной реальности в формировании профессиональных компетенций сотрудников организаций сферы услуг. Цифровое общество как культурно-исторический контекст развития человека: сборник научных статей. Под общ. ред. Р.В. Ершовой. Коломна: Государственный социально-гуманитарный университет, 2020: 41–43.
- Григорьев А.И., Баевский Р.М.* Концепция здоровья и проблема нормы в космической медицине. М. Слово. 2001. 96 с.
- Еляков А.Д.* Информационная перегрузка людей. Социологические исследования. 2005. 5: 114–121.
- Ендриховский С.Н., Шамшинова А.М., Соколов Е.Н., Нестерюк Л.И.* Время сенсомоторной реакции человека в современных психофизических исследованиях. Сенсорные системы. 1996. 10 (2): 13.
- Захарова И.Д., Кагина Н.А., Васина О.Н.* Методические особенности преподавания биологии в зависимости от модальности восприятия и переработки информации. Современное образование: научные подходы, опыт, проблемы, перспективы. Сборник статей XII. 2017: 102–104.
- Ильин Е. П.* Психофизиология состояний человека. СПб.: Питер. 2005. 412 с.
- Кандыбович С.Л.* Особенности восприятия цифровых средств и процессов коммуникации студентами. Цифровое общество как культурно-исторический контекст развития человека: сборник научных статей/ под общ. ред. Р.В. Ершовой. Коломна: Государственный социально-гуманитарный университет. 2020: 153–158.
- Кирой В.Н., Асланян Е.В.* Общие закономерности формирования состояния монотонии. Журн. высш. нервн. деят. 2005. 55 (6): 768–776.
- Кирой В.Н., Асланян Е.В.* Индивидуальная устойчивость к действию факторов монотонии и ее отражение в ЭЭГ. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (1): 38–46.
- Коробейникова И.И.* Связь внутрислоушарной пространственной организации биопотенциалов тета-полосы ЭЭГ студентов с различной результативностью выполнения зрительно-пространственных задач. Известия ЮФУ. Технические науки. 2012. 136 (11): 169–173.
- Костевич А.Г.* Зрительно-слуховое восприятие аудиовизуальных программ: учебное пособие. Томск: Томский межвузовский центр дистанционного образования. 2006. 230 с.
- Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д.* Нейрофизиологические проявления состояния монотонии у операторов с различной межполушарной асимметрией альфа-активности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (4): 428–438.
- Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. Москва. Издательский центр Академия. 2013. 384 с.
- Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю.* Введение в психофизиологию: Учебное пособие по курсу: “Общая и возрастная психофизиология”. М.: Московский психолого-социальный институт. Флинта. 1997. 240 с.
- Мачинская Р.И.* Сравнительное электрофизиологическое исследование регуляторных компонентов рабочей памяти у взрослых и детей 7–8 лет. Анализ когерентности ритмов ЭЭ. Физиология человека. 2012. 38 (1): 5–19.
- Медведев С.В., Пахомов С.В., Рудас М.С., Алхо К., Терваниemi М., Рейникайен К., Наатанен Р.* О выборе состояния спокойного бодрствования как референтного при психологических пробах. Физиология человека. 1996. 22 (1): 5–10.
- Мохова С.Б., Неврюев А.Н.* Психологические корреляты общей и академической прокрастина-

- ции у студентов. Вопросы психологии. 2013. 1: 25–33.
- Новикова С.И.* Ритмы ЭЭГ и когнитивные процессы. Современная зарубежная психология. 2015. 4 (1): 91–108.
- Островский М.А., Шевелев И.А.* Глава 14. Сенсорные системы. Физиология человека. Учебник (В двух томах. Т. II). Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: 2003. 656 с.
- Равич-Щербо И.В.* Психогенетика. М.: Аспект-Пресс. 2004. 447 с.
- Русалова М.Н.* Асимметрия α -ритма при мысленном воспроизведении эмоциональных образов. Асимметрия. 2014. 8 (2): 5–20.
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В.* Анализ variability ритма сердца. Кардиология. 1996. 36 (10): 87–97.
- Тхоревский В.И., Калашникова З.С., Герасева Т.С., Ямпольская Е.Г., Гамбашидзе Г.М.* Влияние монотонной мышечной деятельности на функциональное состояние организма. Физиология человека. 1985. 11 (2): 280–285.
- Фетискин Н.П.* Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп : Учеб. пособие для студентов вузов. Н.П. Фетискин, В.В. Козлов, Г.М. Мануйлов. М.: Изд-во Ин-та Психотерапии, 2002. 488.
- Шадриков В.Д.* Введение в психологию: эмоции и чувства. М.: Логос, 2002. – 156.
- Шевелев И.А., Барк Е.Д., Верхлютов В.М.* Альфасканирование зрительной коры: данные ЭЭГ и магнитно-резонансной томографии. Рос. физиол. журн. 2001. 87 (8): 1050–1059.
- Bornkessel I., Fiebach C., Friederici A., Schlesewsky M.* “Capacity” reconsidered: interindividual differences in language comprehension and individual alpha frequency. *Experimental Psychology*. 2004. 51 (4): 279–289.
<https://doi.org/10.1027/1618-3169.51.4.279>
- Buzsaki G.* Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*. 2002. 33 (3): 325–340.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X)
- Clarke V.R.J., Collingridge G.L., Lauri S.E., Taira T.* Synaptic kainate receptors in CA1 interneurons gate the threshold of theta-frequency induced long-term potentiation. *J. Neurosci*. 2012. 32 (50): 18215–18226.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2327-12.2012>
- D’Hondt F., Billieux J., Maurage P.* Electrophysiological correlates of problematic Internet use: critical review and perspectives for future research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015. 59: 64–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.005>
- Duven E.C., Müller K.W., Beutel M.E., Wöfling K.* Altered reward processing in pathological computer gamers—ERP-results from a semi-natural Gaming-Design. *Brain and Behavior*. 2015. 5 (1): 13–23.
<https://doi.org/10.1002/brb3.293>
- Futagi Y., Ishihara T., Tsuda K., Suzuki Y., Goto M.* Theta rhythms associated with sucking, crying, gazing and handling in infants. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1998. 106 (5): 392–399.
[https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(98\)00002-9](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(98)00002-9)
- Hallowell E.* Overloaded circuits: why smart people underperform. *Harvard business review*. 2005. 83 (1): 54–62.
- Hasselmo M.E., Stern C.E.* Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. *Neuroimage*. 2014. 85: 656–666.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.022>
- Hooper G.S.* Comparison of the distributions of classical and adaptively aligned EEG power spectra. *Int. J. Psychophysiol*. 2005. 55 (2): 179–189.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.07.008>
- Kim M., Lee T.H., Choi J.S., Kwak Y.B., Hwang W.J., Kim T., Lee J., Lim J., Park M., Kim Y., Kim S., Kim D., Kwon J.* Neurophysiological correlates of altered response inhibition in internet gaming disorder and obsessive-compulsive disorder: perspectives from impulsivity and compulsivity. *Sci Rep*. 2017. 7: 41742
<https://doi.org/10.1038/srep41742>
- Klimesch W.* Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in cognitive sciences*. 2012. 16 (12): 606–617.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
- Klimesch W.* The structure of long-term memory: A connectivity model of semantic processing. *Psychology Press*. 2013: 248 .
- Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S.* EEG alpha oscillations: The inhibition – timing hypothesis. *BrainRes. Rev*. 2007. 53: 63–88.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>
- Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G.* Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr*. 1993. 5 (3): 241–251.
<https://doi.org/10.1007/BF01128991>
- Kugler J., Laub M.* “Puppet show” theta rhythm. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1971. 31: 532.

- Liu Z., de Zwart J.A., Yao B., van Gelderen P., Kuo L., Duyn J. Finding thalamic BOLD correlates to posterior alpha EEG. *Neuroimage*. 2012. 63 (3): 1060–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.025>
- Lopes da Silva F.H. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Clin. Neurophysiol.* 1991. 79: 81–93.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90044-5)
- Nunez P., Wingeier B., Silberstein R. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of networks. *Hum. Brain Mapp.* 2001.13 (3): 125–164.
<https://doi.org/10.1002/hbm.1030>
- Orekhova E.V., Stroganova T.A., Posikera I.N., Elam M. EEG theta rhythm in infants and preschool children. *Clin. Neurophysiol.* 2006. 117 (5): 1047–1062.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.027>
- Park J.H., Hong J.S., Han D.H., Min K.J., Lee Y.S., Kee B.S., Kim S. Comparison of QEEG findings between adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) without comorbidity and ADHD comorbid with Internet gaming disorder. *J Korean Med Sci.* 2017. 32: 514–521.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.514>
- Park M., Choi J.S., Park S.M., Lee J., Jung H., Sohn B., Kim S., Kim D., Kwon J. Dysfunctional information processing during an auditory event-related potential task in individuals with Internet gaming disorder. *Transl. Psychiatry.* 2016. 6: e721.
<https://doi.org/10.1038/tp.2015.215>
- Peng X., Cui F., Wang T., Jiao C. Unconscious processing of facial expressions in individuals with Internet Gaming Disorder. *Front Psychol.* 2017. 8: 1059.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01059>
- Raichle M.E. The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience.* 2015. (38): 433–447.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Son K.L., Choi J.S., Lee J., Park S.M., Lim J.A., Lee J.Y., Kim S., Oh S., Kim D., Kwon J. Neurophysiological features of Internet gaming disorder and alcohol use disorder: a resting-state EEG study. *Transl. Psychiatry.* 2015. 5: e628.
<https://doi.org/10.1038/tp.2015.124>
- Stroganova T.A., Orekhova E.V., Posikera I.N. Externally and internally controlled attention in infants: an EEG study. *Int. J. Psychophysiol.* 1998. 30 (3): 339–351.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(98\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(98)00026-9)
- Theorell T. Biological stress markers and misconceptions about them. *Stress and health.* 2003: 59–60.
<https://doi.org/10.1002/smi.960>
- Torkel K. *The Overflowing Brain: Information Overload and the Limits of Working Memory: Information Overload and the Limits of Working Memory.* Oxford University Press. 2008. 224.

COMPREHENSIVE STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE CHANGES WHEN PERCEIVING MEDIA CONTENT OF DIFFERENT MODALITY

N. N. Lebedeva^a, E. D. Karimova^{a, #}, V. V. Potapov^b, and R. K. Potapova^c

^a Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^c Moscow State Linguistic University, Moscow, Russia

[#]e-mail: e.d.karimova@gmail.com

Modern society spends a huge amount of time absorbing various types of information – media content that uses mainly visual and audio channels. Regular perception of media, often in parallel with other activities, can create additional emotional stress and overload the brain with information flow. The purpose of this study was to identify what neurophysiological and psychophysiological changes in functional state occur when media content of different modalities is perceived (including video, audio, and video with sound), and what type of media requires the greatest cognitive resource. The study involved 19 healthy subjects. 3 experiments were performed on different days with participation of each subject (“sound”, “video”, “video+sound”), the order of experiments was ranked. Before and after the sessions, sensory-motor reaction tests were performed; EEG was recorded before, after and during the sessions.

Analysis of results showed that only the EEG indicators revealed significant differences between stimuli sessions. The greatest cognitive stress was observed in the experiments with audio content: the power of alpha and beta2 rhythms decreased after the session, the peak frequency of alpha and beta rhythms increased; the power of theta and beta rhythms increased during the session. The perception of video without sound did not cause significant interest and attention: the alpha rhythm power at rest increased after the sessions and the peak frequency values decreased. The experiments with perception of video with sound showed moderate interest and attention: increase of the theta and beta rhythms power after the sessions, and increase of the beta rhythms power in the middle of the sessions. Obtained results suggest, that the most resource-intensive was the perception of audio content without video.

Keywords: media, EEG, HRV, sensorimotor reactions, functional state

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ, ДВИГАТЕЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 599:575:591.513.5

**СТРЕСС ИММОБИЛИЗАЦИИ И ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ
С РАЗНЫМ ВЕСОМ МОЗГА**

© 2021 г. О. В. Перепелкина¹, Н. А. Огиенко¹, А. Д. Сулейманова¹, И. И. Полетаева^{1,*}

¹ Кафедра высшей нервной деятельности, Биологический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 11.05.2020 г.

После доработки 01.10.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Мышей двух линий, селектированных на большой и малый относительный вес мозга (БМ и ММ), тестировали на гипонеофагию, реакцию в “неизбегаемой скользкой воронке” и на понимание правила “неисчезаемости” (по Ж. Пиаже), когда нужно найти вход в комфортное укрытие при его маскировке (когнитивный тест). Межлинейные различия оценивали у контрольных мышей и в группах после 2 ч иммобилизации, провоцирующей развитие стресс-реакции. В тесте на гипонеофагию реакция на новую пищу в новой обстановке у мышей ММ (но не у БМ) после иммобилизации была достоверно выше, чем в контроле. В тесте “неизбегаемой скользкой воронки” у мышей БМ после иммобилизации было достоверно больше время адаптивной реакции “избавления”, тогда как у ММ это изменение было недостоверным. Мыши БМ чаще, чем ММ, переходили от одного типа реакции к другому. У мышей ММ “рисунок” соотношения времени, занятого тремя типами реакции в тесте с воронкой, и в контроле, и после иммобилизации отличался от такового у БМ, что свидетельствует о наличии межлинейных различий. Мыши БМ (суммарно контрольные и опытные) лучше решали когнитивный тест, чем ММ. Достоверного влияния стресса на показатели его решения выявлено не было. Полученные данные показывают, что между линиями БМ и ММ продолжают выявляться различия в поведении (в том числе и в состоянии стресса), несмотря на прекращение селекции на относительный вес мозга.

Ключевые слова: когнитивные способности, элементарная логическая задача, исчезаемость, новизна, гипонеофагия, генотип, вес мозга, мыши

DOI: 10.31857/S0044467721010081

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных проблем нейрофизиологии и нейробиологии в целом является оценка связи между особенностями генотипа, стресс-реактивностью и проявлениями нарушений поведения (O'Connor et al., 2010). Состояние стресса, т.е. физиологической реакции организма, мобилизующей его ресурсы при возникновении опасности, а также при большой нагрузке и др. (McEwen et al., 2015), анализируется на разных лабораторных моделях. В соответствии с современными представлениями состояние стресса — это активный процесс, реализующий изменения в организме через активацию оси “гипоталамус—гипофиз—надпочечники” с вовлечением иммунной и вегетативной нервной систем

(Elenkov et al., 2000). Состояние стресса влияет на проявления тревожности и на общий уровень активности (Parker et al., 2008, Sulakhiya et al., 2016). Исследования роли генотипа в реакции на стресс проводятся либо на селектированных линиях грызунов, либо на животных с выключением ряда генетических элементов (Harris et al., 2001, Parker et al., 2008, Malisch et al., 2009, O'Mahony et al., 2010). Оценка изменений поведения проводится также в состоянии стресса, который развивается после иммобилизации (restraint stress (Miyamoto et al., 2017)).

Влияние стресса иммобилизации на когнитивные способности лабораторных грызунов (в тестах, не требующих предварительного научения) исследовано мало и преиму-

щественно на крысах (например, Rygula et al., 2013). В настоящей работе был проведен анализ поведения в тесте на новизну (неофагия), в тесте “Неизбегаемая скользкая воронка” (реакция на новую неприятную ситуацию), а также в когнитивном тесте на поиск входа в укрытие (puzzle-box, (Ben Abdallah et al., 2011)) у мышей двух линий в норме и после двухчасовой иммобилизации. Используемые линии “Большой Мозг” и “Малый Мозг” (БМ и ММ) были получены в результате ранее проведенной селекции на большой и малый относительный вес мозга. В настоящее время они разводятся без поддерживающего отбора, причем у них сохраняются различия и в весе мозга, и в поведении (Perpelkina et al., 2013, Перепелкина и др., 2019). В статье приводятся данные по мышам 17-го поколения разведения мышей без отбора на вес мозга.

МЕТОДИКА

Экспериментальные животные. Самцы мышей линии БМ ($n = 31$) и линии ММ ($n = 22$) в возрасте 6 мес были разделены на группы “иммобилизация” и “контроль”, которые далее так и именуется.

Они содержались по 3–5 животных в стандартных клетках (разм. $33 \times 22 \times 8$ см) в условиях естественного освещения, корм и вода *ad lib* (за исключением пищевой депривации в тесте на гипонеофобию). Эксперименты проводили в соответствии с Directive 2010/63 EC.

Иммобилизация. Для иммобилизации мышей (БМ, $n = 16$, ММ, $n = 11$) помещали в пластиковые пробирки 50 мл (диам. 2.8 см, длина 12 см), снабженные большим числом отверстий 1 мм. Контрольные группы (БМ, $n = 15$, ММ, $n = 11$) оставались в домашних клетках. Иммобилизацию, как и соответствующие тесты, проводили с интервалом в 14 дней, что позволяет не считать данное воздействие индукцией “хронического” стресса. Тестирование поведения проводили через 15–20 мин после высаживания сидевших в цилиндрах мышей в домашнюю клетку. Первым был предъявлен тест на поиск входа в укрытие, затем тест на неофагию, после чего — тест неизбегаемой скользкой воронки.

Тестирование поведения

Тест на неофагофобию. За 18–19 ч до теста животных лишали еды (но не воды). В центр цилиндрической камеры (диам. 40 см, высота

стенок — 35 см) помещали пластиковую чашечку с новой для мышей пищей (мелкие кусочки сыра). За 5 мин теста регистрировали число подходов к пище, вес съеденного сыра и длительность времени, занятого едой.

Тест “Неизбегаемая скользкая воронка” (“шадающий” аналог теста Порсолта, (Salimov, 1999)). Использовалась большая стеклянная воронка, высотой 18 см, диам. верхней части — 40 см, с заполненной водой горловиной (диам. 10 см, высота 6 см) (Маркина и др., 1999). При помещении в воду у мыши могут быть реакции 3 типов: сохранение неподвижности в горловине воронки, активные попытки выпрыгнуть (избегание), либо распластанная поза “лапами враспор” над поверхностью воды (избавление). Оценивали число эпизодов каждой из реакций и время, занятое каждой из них, за 3 мин теста.

Тест на поиск входа в укрытие. Тест проводили в камере ($74 \times 30 \times 28$ см) из двух отсеков — светлого (куда помещали мышью) и темного (который служил укрытием). Эти отсеки разделены непрозрачной перегородкой, у основания которой в центре стенки находится углубленный в пол камеры (на 1.5 см) лаз (ширина — 4.5 см, длина — 11.5 см), через который мышью может перейти в темный отсек. Четыре пробы теста различались по степени “доступности” лаза: 1-я проба — открытый лаз, 2-я проба — лаз присыпан стружкой вровень с полом, в 3-й и 4-й пробах лаз заблокирован легкой пластиковой пробкой, которую мышью может извлечь зубами или отодвинуть. После перехода мыши в темную часть камеры ее оставляли в ней на 10–15 с, после чего высаживали в отдельную клетку. Через 30–40 с мышью снова помещали в камеру для следующей пробы. В этом тесте оценивали латентный период (ЛП) перехода в темный отсек, успешность (или неуспешность) выполнения теста, а также регистрировали число подходов к лазу до перехода в темный отсек, число стопок и эпизодов груминга. Тест считали успешно решенным, если мышью перешла в темный отсек в пределах 180 с для 1-й и 2-й проб и за 240 с — для 3-й и 4-й проб теста. Отметим, что 1-я проба этого теста — это аналог теста “светло-темной камеры” для оценки скорости реакции избегания яркого освещения (Kuleskaya, Voikar, 2014).

Для статистической оценки результатов использовали непараметрический тест Манна–Уитни, различия считали достоверными при $p < 0.05$ (Statistica 10). Достоверность раз-

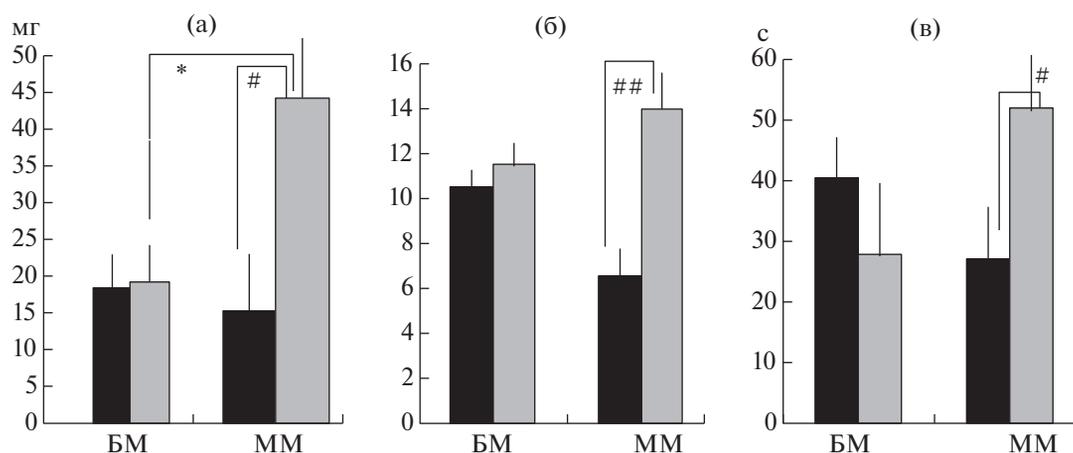


Рис. 1. Средние величины (\pm ош. средн.) показателей теста на гипонеофагию. (а) – вес новой пищи, съеденной мышами БМ и ММ 4 групп, (б) – число подходов к кормушке за 5 мин теста, (в) – время, занятое едой. Черные столбики – контрольные группы, серые – группы после иммобилизации. * – достоверно отличается от показателя соответствующей группы БМ, $p < 0.05$, критерий Манна–Уитни, #, ## – достоверно отличается от показателя контрольной группы линии ММ при $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно, критерий Манна–Уитни.

Fig. 1. Mean values (\pm se) of indices from hyponeophagia test. (a) – weight of the new food eaten by БМ and ММ mice of 4 groups, (б) – number of visits to the food cup during 5 test minutes. Black columns – control groups, grey columns – post-immobilization groups. * – significantly different from the respective БМ group, $p < 0.05$, Mann–Whitney criterion, #, ## – significantly different from ММ control group, $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively, Mann–Whitney criterion.

личий альтернативных долей оценивали по методу ϕ (по Фишеру).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тест на гипонеофагию. У контрольных групп обеих линий вес съеденной новой пищи был одинаковым, и он почти не изменился в группе мышей БМ после иммобилизации. У мышей ММ после иммобилизации вес съеденного сыра был достоверно больше как по сравнению с контролем ММ, так и с группой после иммобилизации БМ (рис. 1). Число подходов к кормушке у группы ММ после иммобилизации было достоверно выше только по сравнению со своим контролем. Время, занятое едой, оказалось достоверно больше только у мышей ММ (по сравнению с их контролем).

Таким образом, состояние стресса вызвало активацию поведения мышей линии ММ. Можно предположить, что эта активация была отражением повышенной тревожности, но она позволяла мышам чаще находить пищу. Кроме того, было показано, что у голодных крыс в состоянии стресса уровень кортикостерона был ниже, чем при стрессе в состоянии насыщения (De Voer al., 1989). Возмож-

но, что подобный феномен проявился и у мышей ММ (но не у БМ).

Тест “Неизбегаемая скользкая воронка”. Различия были выявлены между группами мышей обеих линий (иммобилизация–контроль), результаты теста представлены в табл. 1.

Мыши БМ: иммобилизация–контроль. Время неподвижности в воронке у мышей БМ–контроль было (недостоверно) больше по сравнению с группой БМ–иммобилизация. Время, занятое реакцией избегания (активные движения и прыжки), – было у группы БМ–иммобилизация (также недостоверно) короче. Время, занятое реакцией избавления (пассивная, но оптимальная с точки зрения расхода сил, стратегия), было достоверно больше у мышей БМ–иммобилизация ($p < 0.01$).

Число эпизодов неподвижности у мышей БМ–иммобилизация было достоверно ($p < 0.01$, критерий Манна–Уитни) больше, чем в контроле, т.е. эти мыши чаще переходили от активного состояния к “отдыху”, т.е. к неподвижности. Число эпизодов с активными попытками выбраться было у двух групп мышей БМ почти одинаковым. Число эпизодов реакции избавления было достоверно больше ($p < 0.05$) после иммобилизации.

Таблица 1. Показатели поведения мышей БМ и ММ в тесте “Неизбегаемая скользкая воронка” после двухчасовой иммобилизации и в контроле (n – число животных)**Table 1.** Behavioral indices of БМ and ММ mice in “Unescapable slippery funnel” test after two-hours immobilization and in controls (n – number of subjects)

Воздействие	Показатели поведения/линия	Неподвижность		Реакция избавления		Реакция избегания	
		время	Число эпизодов	время	Число эпизодов	время	Число эпизодов
стресс	БМ $n = 31$	112 ± 9.8	7.5 ± 0.7 ^{***}	48.2 ± 6.4 ^{***##}	5.9 ± 0.8 ^{***}	20.2 ± 9.8	2.0 ± 0.5
контроль		137.8 ± 10.1 [#]	4.1 ± 0.8	13.8 ± 6.6	2.1 ± 0.9 [#]	29.4 ± 10.1 ^{##}	2.7 ± 0.5 [#]
стресс	ММ $n = 22$	104.8 ± 19.7	3.5 ± 0.7	8.0 ± 3.1	1.3 ± 0.5	68.3 ± 20.7	2.4 ± 0.6 [*]
контроль		77.4 ± 19.7	4.8 ± 0.7	6.2 ± 3.1	0.7 ± 0.5	97.4 ± 20.7	4.5 ± 0.6

Примечание. *, **, *** – достоверно отличается от показателя контрольной группы, $p < 0.05$, 0.01 и 0.001 соответственно, #, ##, ### – достоверно отличается от показателя в соответствующей группе линии ММ, $p < 0.05$, 0.01 и 0.001 соответственно (критерий Манна–Уитни).

Note. *, **, *** – significantly different from indices of the control group, $p < 0.05$, 0.01 and 0.001, respectively (Mann–Whitney criterion).

Мыши ММ. Иммобилизация–контроль. Время неподвижности в воронке мышей ММ–контроль было (недостоверно) меньше, чем у ММ–иммобилизация, т.е. “знак” различий был обратным тому, что наблюдалось у БМ. Время, занятое активными попытками выбраться (избегание), у ММ–контроль было (недостоверно) больше, чем у группы ММ–иммобилизация. По абсолютной величине это время было дольше у обеих групп ММ по сравнению с БМ. Время, занятое реакцией избавления, у двух групп мышей ММ было практически одинаковым и невысоким по величине. У обеих групп мышей ММ число эпизодов неподвижности было почти одинаковым. Число эпизодов, в которых проявлялась реакция избегания, было достоверно ($p < 0.05$) ниже у мышей ММ–иммобилизация, у них было также (недостоверно) больше число эпизодов с проявлением реакции избавления.

Сравнение контрольных мышей БМ и ММ. Показатели этого теста у контрольных мышей двух линий (рис. 2) выявили межлинейные различия. У мышей БМ время неподвижности в скользкой воронке было достоверно ($p < 0.01$) больше, чем у ММ. Время, занятое активными попытками выбраться, у группы ММ–контроль было достоверно ($p < 0.01$) больше, чем у группы БМ–контроль. Время, занятое реакцией избавления, было недостоверно короче у ММ.

Сравнение групп БМ и ММ после иммобилизации. В группах после иммобилизации время неподвижности было почти одинаковым. Время, занятое активными попытками вы-

браться, было несколько дольше у мышей ММ ($p = 0.08$). Время, занятое реакцией избавления, было высокодостоверно ($p < 0.001$) больше у мышей БМ – у контрольных групп такие различия были недостоверными.

Эпизодов с проявлением реакции избавления было достоверно ($p < 0.05$) больше у мышей БМ.

Сравнение числа эпизодов реакций 3 типов у БМ и ММ после иммобилизации показало, что неподвижность достоверно чаще возникала у мышей БМ ($p < 0.01$), по сравнению с ММ. Число эпизодов активных попыток выбраться почти не различалось между линиями, но было лишь немного выше у мышей ММ, тогда как эпизодов реакции избавления было достоверно ($p < 0.01$) больше у БМ. На “качественной” интегральной схеме (рис. 2), показывающей сложный характер межлинейных различий в этом тесте, можно видеть, что соотношение времени, занятого реакциями трех типов, у контрольных мышей БМ и ММ различается сильнее, чем у мышей этих же линий в состоянии стресса, т.е. при стрессе “рисунок” времени этих реакций более сходен. Следует отметить, что время неподвижности в горловине воронки у мышей ММ–иммобилизация было больше, чем у ММ–контроль, но у них же было более четко выражено активное избегание. Отметим, что в тесте на гипонеофагию (где ситуация была хотя и новой, но не была неприятной) мыши ММ–иммобилизация были более активными.

Тест на поиск входа в укрытие. Мыши БМ–контроль (2-я проба, лаз засыпан стружкой) решали тест достоверно быстрее, чем ММ–

контроль ($p < 0.05$). Достоверные различия такого же знака ($p < 0.05$) были у контрольных животных и в 3-й пробе (лаз закрыт пробкой). 1-ю и 4-ю пробы контрольные мыши ММ решали несколько (недостаточно) дольше, чем БМ (рис. 3 (а)). У мышей БМ-иммобилизация средние ЛП в 3-й и 4-й пробах были (недостаточно) длиннее, чем в контроле. Отметим, что переход мыши в темноту в первой пробе аналогичен решению теста светло-темной камеры (Kuleskaya, Voikar, 2014). Мыши ММ-иммобилизация переходили в темноту быстрее (недостаточно), чем в последующей пробе (со стружкой). Во 2-й и 3-й пробах, когда лаз был замаскирован и в темноту было попасть труднее, различия сохранились.

В успешности решения теста, т.е. в доле (%) мышей каждой группы, решивших тест (в пределах условного интервала времени), также были выявлены различия (рис. 3 (б)). В первой и в третьей пробах теста доля решивших тест мышей в группе ММ-контроль была достоверно меньше, чем у БМ-контроль. Нельзя исключить, что в основе подобных различий, как уже упоминалось, может быть состояние тревоги мышей линии ММ. Такие различия выявлялись и ранее (Perpelkina et al., 2013).

Однако в целом следует заключить, что если в контрольных группах различия в успешности выполнения теста на поиск входа в укрытие обнаруживались, то в состоянии стресса они в определенной степени сгладились (как стало более сходным у БМ и ММ распределение времени между 3 типами реакции в тесте скользкой воронки).

В показателях исследовательского поведения – числе подходов к лазу до решения пробы и числе стоек в течение каждой из проб (рис. 4) – также обнаружилось различия между группами. В 1-й пробе у мышей БМ (суммарно контроль + иммобилизация) число подходов было достоверно больше, чем у ММ. При этом у мышей ММ-иммобилизация подходов к открытому лазу (до захода в темноту) было достоверно ($p < 0.05$) больше, чем у ММ-контроль (как был длиннее ЛП ухода в темноту). Межлинейные различия по числу подходов к лазу в 3-й пробе, когда лаз был заблокирован пробкой, были недостоверными. В 4-й пробе у мышей всех групп “интерес” к лазу оказался сниженным, возможно, из-за привыкания к освещенной части камеры, в которой не было дополнительных источников для тревоги.

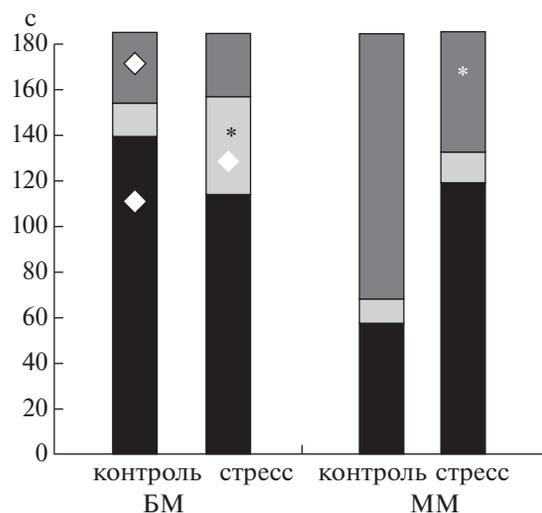


Рис. 2. Диаграмма, показывающая соотношение среднего времени, занятого реакциями 3 типов в тесте скользкой воронки у мышей четырех групп (за 180 с теста). Черная часть столбика – время неподвижности, светло-серая – время реакции избавления, темно-серая – время реакции активного избегания. * – достоверно отличается от показателя контрольной группы той же линии, ◇ – достоверно отличается от показателя соответствующей группы ММ (см. также табл. 1).

Fig. 2. The ratios of mean time scores for 3 types of reactions in slippery funnel test for mice of 4 groups (for test 180 s). The black part of the column – time of immobility, light grey – time of escape reaction, dark-grey – time of active avoidance. * – significantly different from the control group of the same line, ◇ – significantly different from the SM index of SB mice of the respective group (see also table 1).

В 1-й, 3-й и 4-й пробах у мышей БМ-иммобилизация было больше стоек, чем в контроле (рис. 4). Кроме того, этот показатель обнаружил устойчивые в течение всех проб теста межлинейные различия с достоверно большим числом стоек суммарно у всех мышей БМ против всех мышей ММ ($p < 0.05$). Эти данные указывают и на более интенсивное исследовательское поведение мышей БМ в этих пробах, и на усиление этого состояния при стрессе.

У мышей всех 4 групп эпизодов груминга было очень мало и данные не представлены.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о сохранении описанных ранее различий в поведении мышей БМ и ММ (Perpelkina et al., 2013). Эти различия

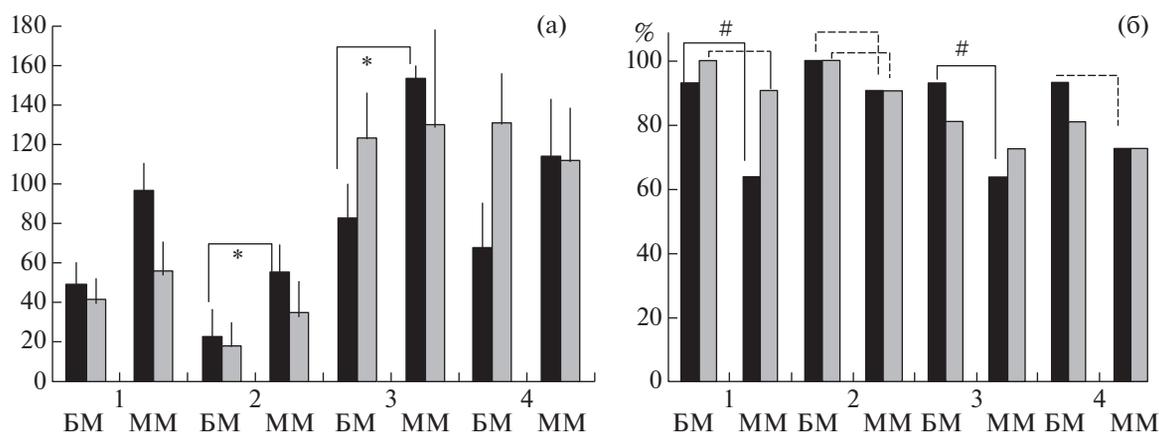


Рис. 3. (а) – средние латентные периоды (\pm ош. средн.) решения четырех проб теста на поиск входа в укрытие. (б) – доли (в %) мышей 4 групп, успешно решивших последовательные пробы теста. * – достоверные различия между контрольными группами БМ и ММ, $p < 0.05$, критерий Манна–Уитни. # – достоверные отличия от контрольной группы ММ при $p < 0.05$ (оценка достоверности различия альтернативных долей, метод ϕ , по Фишеру). Прерывистыми линиями отмечены различия, обнаружившие “тенденцию” к достоверности ($p = 0.07$). Обозначения как на рис. 1.

Fig. 3. (a) – mean latencies (\pm se) of the 4 stages of puzzle-box test solutions. (б) – the proportions (%) of mice, which solved successfully the stages of puzzle-box test. * – significantly differences between LB and SB control groups, $p < 0.05$ (Mann–Whitney criterion), # – significant differences between control groups, $p < 0.05$, ϕ -test by Fisher. Dashed lines mark the marginal differences (tendencies, $p = 0.07$). Designations as in fig. 1.

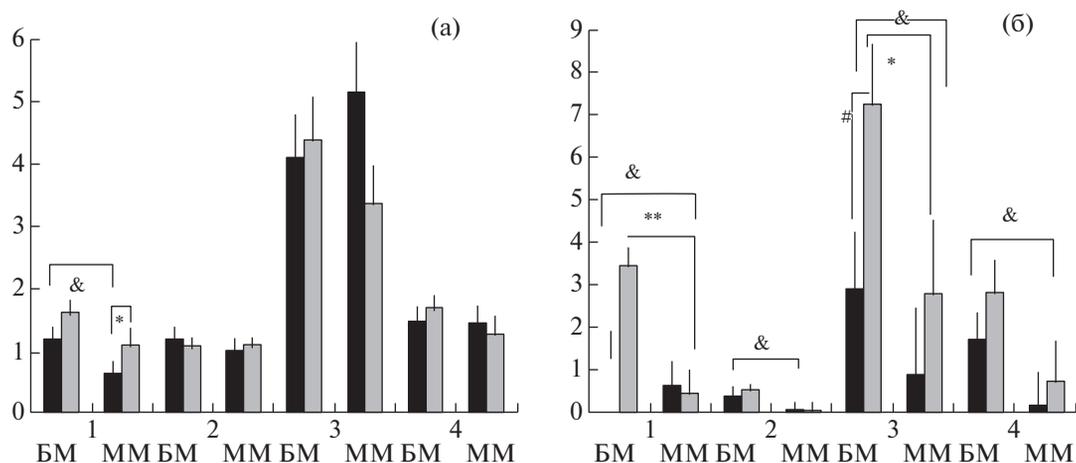


Рис. 4. (а) – среднее число (\pm ош. средн.) подходов к лазу (до решения) у мышей 4 групп в тесте на поиск входа в укрытие. (б) – среднее число (\pm ош. средн.) стоек у мышей 4 групп в этом тесте. * – достоверно отличается от контрольной группы ММ при $p < 0.05$. # – достоверно отличается от БМ-иммобилизация при $p < 0.05$, & – достоверные межлинейные различия (БМ суммарно от ММ), критерий Манна–Уитни. Обозначения как на рис. 1.

Fig. 4. (a) – mean (\pm se) number of approaches to the underpass (before solution) in mice of 4 groups in the puzzle-box test. (б) – mean (\pm se) numbers of rearings in this test, performed by mice of 4 groups. * – significantly different from SB control group ($p < 0.05$). # – significantly different from LB stressed group, $p < 0.05$, & – significant ($p < 0.05$) interstrain difference (summed LB vs summed SB values). Designations as in fig. 1.

обнаружились и в контрольных группах, и после двухчасового пребывания в состоянии иммобилизации, которое вызывает у мышей стресс-реакцию (“restrain stress”).

Напомним, что ранее эти линии были селективированы на большой и малый относительный вес мозга (Перепелкина и др., 2019), а в настоящее время разводятся аутбредно без

селекции. Межлинейные различия в весе мозга между ними сохраняются, как обнаруживались и продолжают обнаруживаться и различия в поведении. Ранее межлинейные различия (т.е. данные по сравнению мышей БМ и ММ) не отличались большой устойчивостью, но в целом их можно охарактеризовать как более высокую способность к решению когнитивных тестов у мышей БМ и большую подверженность тревожности мышей ММ.

В настоящей работе тест на новизну, точнее, реакция голодной мыши на новую пищу в новой (но не пугающей) обстановке, дал четкие результаты. Он показал, что в отсутствие значимых межлинейных различий в контроле, в состоянии стресса после иммобилизации поведение мышей ММ было более активным и в плане контактов с новой пищей, и по количеству съеденного сыра. Отметим, что у мышей C57BL/N стресс иммобилизации вызывал снижение потребления пищи (гипофагию), однако его оценивали в привычной (а не в новой) обстановке (Jiang, Eiden, 2016). В целом состояние стресса вызывает не только мощную активацию симпатно-адреналовой системы, но и изменения в нейротрансмиттерных системах мозга (De Voeg et al., 1989), которые могут сказываться на пищевой мотивации (и на тревожности) генотип-зависимым образом. Несколько более высокая активность мышей ММ в этом тесте после иммобилизации совпадает с признаками активации поведения животных этой группы в двух других тестах (см. Результаты исследований) и позволяет предположить, что это отражает повышение тревожности. При этом большая активность мышей ММ после иммобилизации, возможно, способствует более успешному обнаружению ими источника пищи в этом тесте.

В тесте “неизбегаемой скользкой воронки” помещенное в воронку животное может оставаться неподвижным, стоя на задних лапах в горловине воронки, но может и проявлять активность. Неподвижность в воронке сопоставляют с состоянием неподвижности в тесте Порсолта, в котором неподвижность трактуют как проявление склонности животного к депрессии. Тест скользкой воронки не связан с удельным весом животных из-за разницы в степени тучности (поскольку наличие подкожного жира облегчает пребывание в неподвижном состоянии), но по своей логике он частично сходен с тестом Порсолта (Sali-

mov, 1999). Животное, находясь в воронке, может активно пытаться выпрыгнуть из нее, а может, забравшись на начало ската воронки, принять распластанную позу и быть тем самым избавленным от неприятного пребывания в воде. В тесте Порсолта такой (третьей) возможности у животного нет.

Различия в поведении мышей четырех групп в этом тесте имели достаточно сложный характер. У мышей БМ после иммобилизации отчетливо и достоверно увеличилось (по сравнению с контролем) время пребывания в распластанной позе. Этому изменению у них сопутствовало увеличение числа коротких эпизодов неподвижности. Можно сделать вывод, что в состоянии стресса мыши БМ чаще меняли “стратегию” от неподвижности к позе “реакции избавления”. Такое изменение “рисунка” соотношения реакций в скользкой воронке позволяет предположить, что в состоянии стресса мыши БМ выбирали более “выгодную” стратегию, чередуя отдых в состоянии неподвижности с избавлением от неприятного контакта с водой. У мышей ММ подобного феномена обнаружено не было — у группы ММ после иммобилизации время неподвижности было достоверно больше, чем в контроле, без значимых изменений в поведении избавления и избегания. Из этого можно сделать заключение, что состояние стресса у мышей БМ вызвало изменения поведения, позволившие им реагировать на неприятную обстановку более адекватно, тогда как у мышей ММ и проявилась склонность к неподвижности, и регистрировались менее “адекватные”, чем реакция избавления, попытки выпрыгнуть из воронки.

Успешное выполнение *теста на поиск входа в укрытие* предполагает, что животное оперирует эмпирическим законом “неисчезаемости” предмета по Ж. Пиаже — предмет продолжает существовать после исчезновения его из поля зрения субъекта, и его можно отыскать. Мышь может успешно решить этот тест, если у нее есть *понимание*, что лаз можно обнаружить, несмотря на то, что он перестал быть видимым. У контрольной группы ММ время решения этого теста (во 2-й и 3-й пробах) было достоверно длиннее, чем у БМ. Достаточно четко это было выражено и при решении 1-й пробы (т.е. в отсутствие “когнитивного” компонента теста). Выше упоминалось о том, что в тесте на гипонеофагию и в тесте с воронкой наблюдалась несколько более высокая активность мышей ММ при стрессе.

Эта вызванная иммобилизацией активация могла препятствовать целенаправленному уходу в темноту, что можно трактовать как проявление повышенной тревожности мышей ММ (которая обнаруживалась и ранее (Perepelkina et al., 2013)).

У контрольных мышей БМ доля мышей, успешно решивших 1-ю пробу теста, была достоверно выше, чем у ММ-контроль, т.е. более высокая тревожность мешала мышам ММ быстро уйти в темноту. В группах после иммобилизации такое же межлинейное различие проявилось только в виде тенденции ($p = 0.07$). Достоверных различий в решении теста между мышами БМ и ММ (иммобилизация) в 3-й и 4-й пробах выявлено не было. Суммарные (по 2 группам) доли мышей БМ и ММ, не решивших тест в 3-й и 4-й пробах, были достоверно ($p < 0.05$) меньше в линии БМ. Несмотря на кажущуюся простоту теста на поиск входа в укрытие, интерпретация его результатов требует ряда допущений. Мы предполагаем, что у мышей БМ наличие препятствия в виде закрытого лаза сопровождается активной исследовательской реакцией (большее число стоек по сравнению с ММ), а в группе после иммобилизации это выражено наиболее четко (рис. 4 (б)). Очевидно, что анализ причин таких различий требует проведения специальных экспериментов.

Таким образом, судя по доле мышей, решивших “когнитивные” пробы этого теста, в работе не было обнаружено достоверных различий между экспериментальными и контрольными группами внутри каждой линии. Важный вопрос, на который настоящие данные не дают ответа, заключается в том, как одинаковая по длительности иммобилизация могла вызвать разные изменения, как минимум, в симпато-адреналовой системе мышей БМ и ММ.

Межлинейные различия в успешности решения теста (рис. 3 (б)) были достоверными только для 1-й пробы, в которой животное не встречало препятствий к уходу в темноту, а также для пробы 3. Можно предположить, что эти различия отражают, скорее, различия в уровне тревожности, которые несколько усиливаются в состоянии стресса, и это препятствует мышам ММ в отыскании лаза (исследовательских “стоек” у ММ также было меньше). Реакция крыс Вистар на новизну (которую также относят к показателям когнитивных способностей) нарушалась как при стрессе, так и при введении кортикосте-

рона (Vargas-López et al., 2015), хотя данных о генотип-зависимых изменениях в литературе мы не нашли. Перед решением 3-й пробы теста на поиск входа в укрытие (с “пробкой”) у мышей БМ-иммобилизация было больше стоек, чем в контроле ($p < 0.05$) и чем у ММ-иммобилизация (рис. 4 б)), — “трудность” этой пробы для мышей БМ при стрессе проявилась в их поведении, тогда как у ММ такой эффект был недостоверным.

В целом полученные сравнительные данные свидетельствуют, что стресс не оказывает резкого влияния на выполнение когнитивного теста у мышей этих генотипов, хотя в поведении мышей линий БМ и ММ (17-е поколение разведения без селекции) выявлен целый ряд различий в поведении в состоянии стресса.

ВЫВОДЫ

1. У мышей линий, различающихся по относительному весу мозга (БМ, большой мозг, и ММ, малый мозг), в условиях разведения без отбора в 17 поколениях, выявлены межлинейные различия в выполнении тестов на гипонеофагию и неизбежной скользкой воронки.

2. В тесте неизбежной скользкой воронки межлинейные различия обнаруживались как между контрольными группами, так и между группами БМ и ММ в состоянии стресса после иммобилизации.

3. У мышей БМ в состоянии стресса была сильнее выражена реакция избавления, т.е. “стратегия”, при которой животное остается вне воды, т.е. испытывает меньший дискомфорт.

4. Достоверных эффектов влияния стресса иммобилизации на успешность решения когнитивного теста на неискраемость выявлено не было, хотя обнаружены межлинейные различия в виде более высокой способности к его решению у мышей линии БМ по сравнению с ММ.

5. Мыши ММ в состоянии стресса после иммобилизации обнаружили более высокое, чем в контроле, потребление незнакомой пищи в новой обстановке, тогда как у мышей БМ поведение в состоянии стресса не отличалось от контроля.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-015-00287 и Госпрограммы N AAA-A16-11602166005-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Маркина Н.В., Попова Н.В., Салимов Р.М., Салимова Н.Б., Савчук О.В., Полетаева И.И. Уровни тревожности и стресс-реактивности у мышей, селектированных на большой и малый вес мозга. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1999. 49 (5): 789–798.
- Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Огиенко Н.А., Лильн И.Г., Полетаева И.И. Вес мозга и когнитивные способности лабораторной мыши. Усп. совр. биол. 2019. 139 (5): 434–445.
- Ben Abdallah N.M.-B., Fuss J., Trusel M., Galsworthy M.J., Bobsin K., Colacicco G., Deacon R.M.J., Riva M.A., Kellendonk C., Sprengel Rolf, Lipp H.-P., Gass P. The puzzle box as a simple and efficient behavioral test for exploring impairments of general cognition and executive functions in mouse models of schizophrenia. Exp. Neurol. 2011. 227 (1): 42–52.
- De Boer S.F., Koopmans S.J., Slangen J.L. Van der Gugten J. Effects of fasting on plasma catecholamine, corticosterone and glucose concentrations under basal and stress conditions in individual rats. Physiol Behav. 1989. V. 45. № 5. P. 989–994.
- Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol. Rev. 2000. V. 52. № 4. P. 595–638.
- Harris R.B., Zhou J., Shi M., Redmann S., Mynatt R.L., Ryan D.H. Overexpression of agouti protein and stress responsiveness in mice. Physiol. Behav. 2001. V. 73. № 4. P. 599–608.
<https://doi.org/10.1016/s0031-9384>
- Kuleshkaya N., Voikar V. Assessment of mouse anxiety-like behavior in the light-dark box and open-field arena: role of equipment and procedure. Physiol Behav. 2014 Jun 22; 133: 30–8.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.05.006>
- Jiang S.Z., Eiden L.E. Activation of the HPA axis and depression of feeding behavior induced by restraint stress are separately regulated by PACAPergic neurotransmission in the mouse. Stress. 2016. V. 19. № 4. P. 374–382.
<https://doi.org/10.1080/10253890.2016.1174851>
- Malisch J.L., Breuner C.W., Kolb E.M., Wada H., Hannon R.M., Chappell M.A., Middleton K.M., Garland T.Jr. Behavioral despair and home-cage activity in mice with chronically elevated baseline corticosterone concentrations. Behav. Genet. 2009. V. 39. № 2. P. 192–201.
<https://doi.org/10.1007/s10519-008-9246-8>
- McEwen B.S., Bowles N.P., Gray J.D., Hill M.N., Hunter R.G., Karatsoreos I.N., Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. Nat. Neurosci. 2015. V. 18. № 10. P. 1353–1363.
<https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- Miyamoto T., Funakami Y., Kawashita E., Nomura A., Sugimoto N, Saeki H., Tsubota M., Ichida S., Kawabata A. Repeated cold stress enhances the acute restraint stress-induced hyperthermia in mice. Biol. Pharm. Bull. 2017. V. 40. № 1. P. 11–16.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00343>
- O'Connor R.M., Finger B.C., Flor P.J., Cryan J.F. Metabotropic glutamate receptor 7: At the interface of cognition and emotion. Eur. J. Pharmacol. 2010. V. 639. № 1–3, P. 123–31.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.02.059>
- O'Mahony C.M., Sweeney F.F., Daly E., Dinan T.G., Cryan J.F. Restraint stress-induced brain activation patterns in two strains of mice differing in their anxiety behaviour. Behav. Brain Res. 2010. V. 213. № 2. P. 148–54.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.04.038>
- Parker C.C., Ponicsan H., Spencer R.L., Holmes A., Johnson T.E. Restraint stress and exogenous corticosterone differentially alter sensitivity to the sedative-hypnotic effects of ethanol in inbred long-sleep and inbred short-sleep mice. Alcohol. 2008. V. 42. № 6. P. 477–485.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.05.004>
- Perpelkina O.V., Golibrodo V.A., Lilp I.G., Poletaeva I.I. Mice selected for large and small brain weight: The preservation of trait differences after the selection was discontinued Adv. Biosci. Biotechn. 2013. V. 4. P. 1–8.
- Rygula R., Papciak J., Popik P. Trait pessimism predicts vulnerability to stress-induced anhedonia in rats. Neuropsychopharmac. 2013. V. 38 № 11. P. 2188–2196.
<https://doi.org/10.1038/npp.2013.116>
- Salimov R.M. Different Behavioral Patterns Related to Alcohol Use in Rodents: A Factor Analysis Alcohol, 1999 Feb; 17 (2): 157–62.
<https://doi.org/10.1016/s0741-8329>
- Sulakhiya K., Patel V.K., Saxena R., Dashore J., mit Kumar Srivastava A.K., Rathore M. Effect of *Beta vulgaris* Linn. leaves extract on anxiety- and depressive-like behavior and oxidative stress in mice after acute restraint stress. Pharmacognosy Res. 2016. V. 8. № 1. P. 1–7.
<https://doi.org/10.4103/0974-8490.171100>
- Vargas-López V., Torres-Berrio A., González-Martínez L., Múnera A., Lamprea M.R. Acute restraint stress and corticosterone transiently disrupts novelty preference in an object recognition task. Behav Brain Res. 2015. V. 291. P. 60–66.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.006>

IMMOBILIZATION STRESS AND BEHAVIOR OF MICE WITH LARGE AND SMALL BRAIN WEIGHT

O. V. Perepelkina^a, N. A. Ogienko^a, A. D. Suleimanova^a, and I. I. Poletaeva^{a,‡}

^a Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

[‡]e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Mice from two lines selected for large and small relative brain weight (LB and SB) were tested for hyponeophagia, for the behavior in the “unescapable slippery funnel” and for understanding the rule of “object permanence” (by J. Piaget) – they had to find the underpass to the comfortable cover when it was masked (the cognitive test). The interline differences were evaluated in the control groups and groups after 2 hour immobilization, which provoked the stress reaction. Neophagia test (new food in the new environment) revealed the significantly higher reaction to new food in SB (but not in LB) mice after immobilization in comparison to their controls. In the unescapable slippery funnel LB mice after the immobilization demonstrated the significantly longer time of the most adaptive “escape” reaction, while in SB mice this effect was not significant. LB mice shifted from one type of reaction to another one more frequently. The “pattern” of time intervals spent in reactions of three types in funnel test by SB mice (controls and after immobilization) had been different from that of LB. LB mice (control and experimental groups in sum) solved the cognitive test more successfully, than SB. Although no significant influence of the stress on the indices of this test was found. The data obtained permit to state that the behavioral differences between LB and SB mice still could be found (including those in the state of stress), in spite of the lack of active selection for relative brain weight differences.

Keywords: cognitive abilities, elementary logic task, object permanence, novelty, hyponeophagia, genotype, brain weight, mice

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
НА ПРОЯВЛЕНИЕ ИМПУЛЬСИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ
У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА

© 2021 г. В. А. Груздева¹, А. В. Шаркова¹, М. И. Зайченко^{1,*}, Г. А. Григорьян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

*e-mail: mariya-zajchenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.04.2020 г.

После доработки 08.09.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

В опытах на крысах линии Вистар исследовали проявления импульсивного поведения в зависимости от возраста и пола у трех групп животных. Одной группе в возрасте трех и пяти дней вводили подкожно провоспалительный бактериальный липополисахарид, ЛПС, в дозе 50 мкг/кг; две другие группы были контрольными. Одной из них в те же дни и в том же объеме вводили физиологический раствор, а другой, интактной группе, ничего не вводили. Импульсивное поведение оценивали с помощью методики delay discounting. Введение ЛПС не оказывало существенного влияния на проявление импульсивного поведения у самцов и самок в молодом возрасте (2.5 мес). Однако самки в целом (с учетом данных по всем группам) в молодом возрасте были более импульсивными, чем самцы. Исследование импульсивности в зрелом возрасте (6 мес) на новых группах животных показало отсутствие у них различий по полу. Наиболее выраженной в этом возрасте импульсивность была у ЛПС-группы. Контрольные взрослые животные были менее импульсивными, чем молодые. У крыс ЛПС-группы, особенно у самцов, таких различий по возрасту не наблюдалось.

Ключевые слова: “когнитивная” импульсивность, импульсивное поведение, модель delay discounting, липополисахаридный провоспалительный стресс, половые и возрастные различия

DOI: 10.31857/S0044467721010056

Известно, что вредные стрессовые воздействия в раннем детстве могут привести к перепрограммированию нормального развития мозга и формированию целого ряда психопатологий в зрелом возрасте (Vale et al., 2010; Kessler et al., 2010; Lovallo, 2013). Ранний стресс представляет существенный риск для злоупотребления наркотиками и алкоголем (Andersen et al., 2010) и развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Bock et al., 2016) в подростковом и зрелом возрасте. С другой стороны, наркомании, алкоголизм, игромании и СДВГ тесно связаны с импульсивным поведением (Bock et al., 2016; Everitt, Robbins, 2013; Hosking, Winstan-

ley, 2011). Вопрос в том, являются ли эти двойственные отношения (Acheson et al., 2019; Hallowell et al., 2019; Zhu et al., 2016; Lovallo, 2013) логически связанными и причинно обусловленными, или в их основе лежат разные механизмы. Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо провести прямые исследования влияния раннего стресса на интенсивность проявления импульсивного поведения во взрослой жизни. К сожалению, в литературе этому вопросу уделено мало внимания. В работах подобного типа в качестве раннего стресса применяли отлучение от матери (Boutros et al., 2017; Gondre-Lewis et al., 2016; Colorado et al., 2006), обедненные усло-

вия проживания и замещение биологической матери (Fuentes et al., 2014), социальную изоляцию (Baarendse et al., 2013), агрессию (Gonzalez-Martinez et al., 2017) и неконтролируемый болевой стресс (Sanchis-Olle et al., 2019). Для оценки импульсивного поведения использовали методику delay discounting (“когнитивная” импульсивность) (Gondre-Lewis et al., 2016; Lazzaretti et al., 2016; Lovic et al., 2011; Bridges et al., 2015) или модель, связанную с исследованием внимания и точности/своевременности выполнения инструментальных реакций в процессе дифференцировки (5-CS-RT, 5-местная дифференцировка) (Sanchis-Olle et al., 2019; Baarendse et al., 2013; Boutros et al., 2017; Fuentes et al., 2014). Было показано, что стресс в результате отлучения от матери в раннем постнатальном периоде вызывал усиление “когнитивной” импульсивности и склонность к самовведению алкоголя у взрослых животных (Gondre-Lewis et al., 2016). Он также усиливал двигательную активность и ухудшал внимание (Bock et al., 2016). Усиление импульсивного поведения было в большей степени выражено у самцов, чем у самок (Spivey et al., 2009). В работе (Fuentes et al., 2014) ранний стресс вызывал усиление импульсивного поведения и у самок, и у самцов, хотя у самок оно было более выраженным в модели 5-местной дифференцировки, а у самцов – в модели delay discounting. С другой стороны, В. Лович и соавт. (Lovic et al., 2011) не обнаружили влияния материнской депривации на “когнитивную” импульсивность. Такой же результат на самцах и самках был получен в работе Н. Бриджес и соавт. (Brydges et al., 2015). Социальная изоляция с 21-го по 42-й день жизни (Baarendse et al., 2013) вела не к усилению, а к ослаблению импульсивности, оцениваемой с помощью 5-местной дифференцировки, но “когнитивная” импульсивность при этом не изменялась.

Согласно предположению ряда авторов, ранние стрессовые воздействия приводят к импульсивности в подростковом и зрелом возрасте за счет воспалительного процесса в мозге (Dunn et al., 2019; Sutin et al., 2012; Rico et al., 2010). Было показано, что введение провоспалительного бактериального липополисахарида (ЛПС) в период внутриутробного

развития вызывает у потомства усиление двигательной активности и улучшение инструментального навыка в модели 5-местной дифференцировки, особенно у самок (Makinson et al., 2019). Однако если перед тестированием животные получали второй ЛПС-стресс (challenge), то дифференцировка резко ухудшалась, а импульсивное поведение усиливалось. Только в одной известной нам работе (Rico et al. 2010) исследовали связь между ранним провоспалительным стрессом, вызванным введением ЛПС на третий и пятый дни жизни, и импульсивным поведением в позднем подростковом периоде. Однако в этой работе импульсивное поведение оценивали не с помощью общепринятых методик delay discounting и/или 5-CSTR, а на основе анализа двигательной и исследовательской активности в открытом поле, в приподнятом крестообразном лабиринте и в тесте распознавания нового объекта (novel object recognition task). На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что ранний провоспалительный ЛПС-стресс способствует проявлению импульсивного поведения в позднем подростковом периоде.

Учитывая все сказанное выше, целью настоящей работы было исследование влияния раннего провоспалительного стресса на проявление импульсивного поведения крыс линии Вистар разного возраста и пола. Провоспалительный стресс вызывали введением ЛПС на третий и пятый дни жизни, а импульсивное поведение оценивали с помощью модифицированного варианта классической модели delay discounting (Зайченко и др., 2011). В нашей работе мы использовали ЛПС в дозе 50 мкг/кг. Известно, что в этой дозе ЛПС-интоксикация не ведет к гибели животных, но стимулирует у них иммунные и стрессовые реакции, продолжающиеся 48 ч. Шенкс и соавт. (Shanks et al., 1995) первые в литературе показали, что введение ЛПС в дозе 50 мкг/кг на 3-й и 5-й дни жизни приводит к увеличению уровня кортикостерона в плазме крови. Позже такие же результаты при той же дозе и условиях введения получили Тишкина и соавт. (Tishkina et al., 2016). Полагаясь на указанные результаты, мы использовали ту же дозировку ЛПС, те же число и время введений.

МЕТОДИКА

В опытах было использовано 135 крыс линии Вистар в возрасте от 1 до 2,5 мес и от 6 до 8 мес (70 самцов и 65 самок). Крысята (15 пометов, 8–12 в помете) были выведены в виварии ИВНД и НФ от крыс, полученных из филиала “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА, Россия. 45 крысятам (4 помета) на третий и пятый дни жизни с помощью инсулинового шприца вводили в холку бактериальный липополисахарид (от *Escherichia coli*; серотип O26:B6, Sigma, USA) в дозе 50 мкг/кг в объеме 10 мкл/г (группа ЛПС), вызывая тем самым провоспалительный стресс. 47 крысятам (5 пометов) в этом же возрасте подкожно в том же объеме вводили физиологический раствор (группа ФИЗ, контроль 1). При проведении инъекций из домашней клетки удаляли крысу-мать, крысят по одному взвешивали и осуществляли инъекцию. Все манипуляции занимали около 1 мин, крысята оставались без матери не более 12 мин. 43 крысенка (6 пометов) оставались интактными, но их также взвешивали на третий и пятый дни жизни (группа ИНТ, контроль 2). В возрасте 25 дней крысят отлучали от матери и разделяли на подгруппы в зависимости от пола. В дальнейшем животных содержали в виварии при обычном 12-часовом световом режиме в свободном доступе к воде и стандартному корму ПК-120 в клетках размером 35 × 55 × 20 см по 4–5 крыс, в одной клетке находились крысы одного пола и, как правило, из одного помета. Во время проведения экспериментов по изучению импульсивного поведения (*delay-discounting*) крысам ограничивали доступ к корму так, чтобы их вес поддерживался на уровне 85% от их веса при свободном доступе к пище. В экспериментах соблюдали принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского Сообщества (2010/63/EU), и положения ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

После окончания экспериментов у животных проводили иммуноферментный анализ сыворотки крови.

Методика delay discounting. Экспериментальная установка представляла собой прямоугольную камеру размером 30 × 60 × 30 см.

В середине передней стенки камеры была встроена кормушка, вход в которую загорала подвижная шторка из прозрачного пластика. С двух сторон от кормушки размещались выдвигаемые педали. В кормушке и над каждой из педалей находились сигнальные лампочки. Управление включением ламп, выдвиганием педалей, подача корма, формирование промежутков времени выполнялись с помощью персонального компьютера по программе, созданной Д.А. Ивлиевым. Крыс начинали обучать нажимать на педаль для получения пищи – стандартной таблетки (*dustless precision pellets*) 45 мг производства фирмы “BioServ” (США). Обучение проводилось до тех пор, пока крыса с равной вероятностью не нажимала на каждую из педалей. Этот этап обучения длился 15–20 дней. Затем режим подкрепления меняли так, что нажатие на одну из педалей предоставляло 1 таблетку, тогда как нажатие на другую – 4 таблетки, но с задержкой в 5 с. Во время ежедневной экспериментальной сессии крысам предоставляли 25 проб. Схема, по которой проводилась каждая проба, была аналогична описанной нами в предыдущих работах (Зайченко и др., 2011). Проба начиналась с включением в камере лампочки общего освещения и одновременно лампочки в кормушке. В течение 10 с животному предоставлялась возможность отодвинуть носом шторку, закрывающую доступ в кормушку. При отсутствии такой реакции действие программы останавливалось, свет гас и через 5 с начинался новый цикл. Отодвигание шторки служило сигналом для выдвигания обеих педалей, которые оставались выдвинутыми в течение 10 с. При отсутствии реакции педали задвигались, свет гас и через 5 с производился перезапуск программы. При нажатии на одну из педалей крыса получала 1 таблетку сразу, на другую – 4 таблетки с задержкой 5 с. Связь педалей с задержкой, а также время задержки задавались в начале эксперимента. Таким образом, крысам предоставлялся выбор между получением слабого, но предоставляемого сразу после нажатия подкрепления (1 таблетка), и более ценного (4 таблетки), но отсроченного корма. Регистрировали число нажатий на обе педали и число пропусков реакций (k_1 – число нажатий на педаль, предоставляю-

щую слабое, но немедленное подкрепление, k_2 — число нажатий на педаль для получения более ценного, но задержанного подкрепления). Рассчитывали долю задержанных реакций — отношение k_2 к числу эффективных реакций, $k_2/(k_1 + k_2)$, где 1 — 100% выбор задержанного подкрепления, а 0 — малоценного немедленного. После введения задержки в получении пищи при нажатии на одну из педалей требовалось 10–15 сессий для стабилизации поведения по выбору подкрепления. Затем за следующие 10 сессий подсчитывали среднюю долю выбора задержанного подкрепления. Оценка импульсивности проводилась у крыс, самцов и самок двух разных возрастных групп в двух сериях экспериментов. В первой серии исследовали крыс в возрасте 2–2.5 мес (поздний подростковый период), а во второй серии — в возрасте 6–8 мес (взрослые животные). Во всех группах приблизительно в равных долях присутствовали крысы, получавшие ранний провоспалительный стресс (ЛПС), введение физ. раствора (ФИЗ) и интактные (ИНТ) животные. В первой серии было исследовано поведение 51 молодой крысы: 24 самца ($n = 8$, ЛПС-группа; $n = 7$, ФИЗ-группа; $n = 9$, ИНТ-группа) и 27 самок ($n = 8$, ЛПС-группа; $n = 10$, ФИЗ-группа; $n = 9$, ИНТ-группа); во второй серии — поведение 84 взрослых крыс: 46 самцов ($n = 15$, ЛПС-группа; $n = 20$, ФИЗ-группа; $n = 11$, ИНТ-группа) и 38 самок ($n = 14$, ЛПС-группа; $n = 10$ ФИЗ-группа; $n = 14$ ИНТ-группа).

Иммуноферментный анализ крови. После окончания экспериментов крыс умерщвляли декапитацией и собирали периферическую кровь, которую центрифугировали 15 мин. при 4°C и 1500 g для получения сыворотки. Аликвоты сыворотки хранили при –80°C до проведения иммуноферментного анализа. Данный вид анализа был проведен у 48 крыс, остальных животных умерщвляли путем введения летальной дозы хлоралгидрата (800 мг/кг). Для определения уровня кортикостерона в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (DRG, Германия), с помощью которых детектировали как свободный, так и связанный с транспортными белками кортикостерон методом конкурентного иммуноферментного анализа. Содержание провоспалительного интерлейки-

на-1 β в сыворотке крови определяли с помощью наборов производства R&D Systems (США) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка результатов. При обработке результатов использовали стандартную программу STATISTICA 10.0. Распределение исследованных параметров было проверено на нормальность по критерию Колмогорова–Смирнова (Basic Statistics, раздел Descriptive Statistics). Равенство дисперсий изучаемого признака проверяли с помощью критерия Levene. Поскольку анализируемые параметры удовлетворяли данному критерию, то при сопоставлении групп крыс использовали дисперсионный анализ ANOVA, раздел factorial ANOVA. При post-hoc-анализе применяли критерий Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Исследовали влияние факторов ПОЛ, ГРУППА и ВОЗРАСТ крыс и взаимодействие этих факторов. Данные на рисунках и в таблицах представлены в виде средних значений \pm ошибки средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В наших опытах, судя по поведению, крысы легко переносили интоксикацию дозой ЛПС 50 мкг/кг, хотя могло вызываться небольшое, статистически незначимое отставание в прибавке веса тела.

Молодые крысы. В возрасте 2–2.5 мес самки проявляли в целом более высокий уровень импульсивного поведения по сравнению с самцами, о чем свидетельствует анализ суммарного (с учетом всех групп) влияния фактора ПОЛ ($F(1,45) = 6.22$, $p = 0.016$). Доля задержанных инструментальных реакций, направленных на получение более сильного подкрепления, у самок была значительно меньше, чем у самцов (0.37 ± 0.04 и 0.51 ± 0.04 соответственно). Введение ЛПС на третий и пятый дни жизни не оказывало существенного влияния на поведение импульсивного выбора по сравнению с другими группами крыс (0.45 ± 0.046 у ЛПС-группы, 0.48 ± 0.045 у ФИЗ и 0.39 ± 0.043 у ИНТ-группы). Об этом свидетельствует анализ влияния фактора ГРУППА ($F(2,45) = 1.07$, $p = 0.350$) с учетом суммарных данных, полученных на самцах и

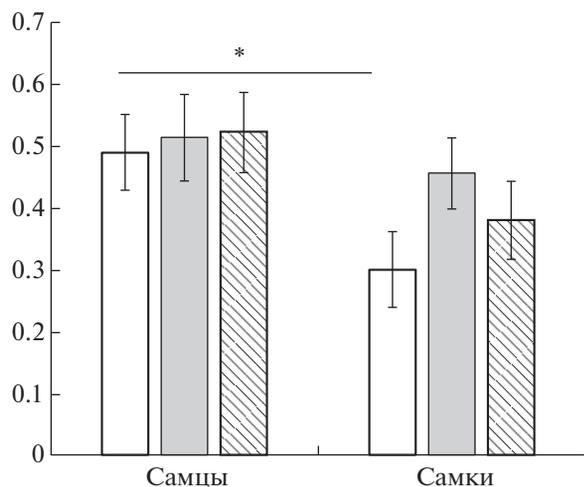


Рис. 1. Проявления импульсивного поведения у молодых крыс (2.5 мес) в зависимости от группы и пола. Белые столбики – ИНТ-группа, серые – ФИЗ-группа, заштрихованные – ЛПС-группа. По вертикальной оси – коэффициенты импульсивности. * – статистически значимые различия, $p < 0.05$.

Fig. 1. The impulsive behavior in young rats (2.5 months) depending on the groups and sex. White columns – ИНТ naive group, gray columns – ФИЗ saline group, hatched columns – ЛПС lipopolysaccharides group, самцы – males, самки – females. On vertical axis – the coefficients of impulsivity. * – the significant differences, $p < 0.05$.

самках. Анализ взаимодействия факторов ГРУППА \times ПОЛ ($F(2,45) = 1.553$, $p = 0.578$) также показал недостоверность различий. У самцов различия между группами были минимальными. У самок разброс в показателях был более выражен с несколько большим уровнем импульсивности у ИНТ-группы. При сравнении коэффициентов импульсивности показатели импульсивности у самок ИНТ-группы статистически значимо превышали показатели импульсивности у самцов ($p < 0.05$) (рис. 1).

Взрослые крысы. В возрасте 6 мес проявления импульсивности были менее выражены, чем у молодых у крыс. Если для молодых животных (2–2.5 мес) коэффициент, отражающий долю выбора ценного задержанного подкрепления (обратный величине импульсивности), был равен 0.44 ± 0.02 , то к 6 мес он составлял 0.62 ± 0.02 . Анализ влияния фактора ВОЗРАСТ ($F(1,123) = 25.791$, $p = 0.000$) вы-

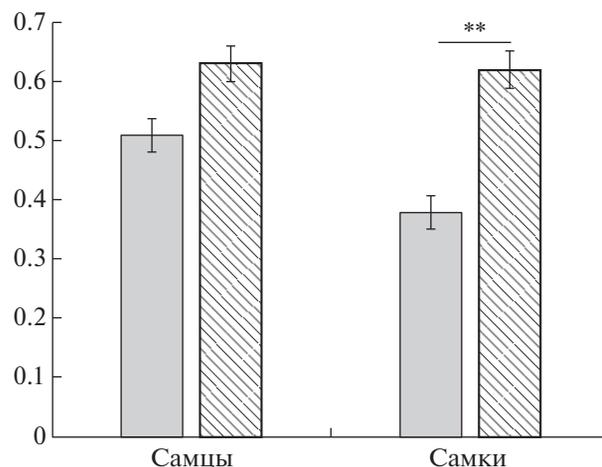


Рис. 2. Влияние возраста и пола на проявления импульсивного поведения крыс. Светлые столбики – 2.5 мес, заштрихованные – 6 мес. По вертикальной оси – коэффициенты импульсивности. ** – статистически значимые различия, $p < 0.01$.

Fig. 2. Influence of age and sex on impulsive behavior of rats. The light columns – 2.5 months, the hatched columns – 6 months. Самцы – males, самки – females. On vertical axis – the coefficients of impulsivity. ** – the significant differences, $p < 0.01$. The rest designation are the same as in Fig. 1.

явил высокодостоверные различия. В то же время, если в молодом возрасте наблюдались существенные различия в уровне проявления импульсивности между самцами и самками, то в возрасте 6 мес половые различия сглаживались и влияние пола ($F(1,78) = 0.034$, $p = 0.855$) больше не проявлялось (рис. 2).

В возрасте 6 мес, однако, отчетливо проявилось влияние раннего провоспалительного ЛПС-стресса. Крысы ЛПС-группы проявляли большую импульсивность, о чем свидетельствует анализ влияния фактора ГРУППА ($F(2,78) = 5.309$, $p = 0.0068$). *Post-hoc*-анализ показал, что различия были статистически значимыми ($p < 0.01$) между ЛПС- и ИНТ-группами (рис. 3).

Взаимодействие факторов ПОЛ \times ГРУППА было незначимым ($F(2,78) = 0.189$, $p = 0.827$). Различия между ЛПС и другими группами отдельно у самцов и самок носили характер тенденции. Анализ влияния фактора ГРУППА у самцов показал, что различия

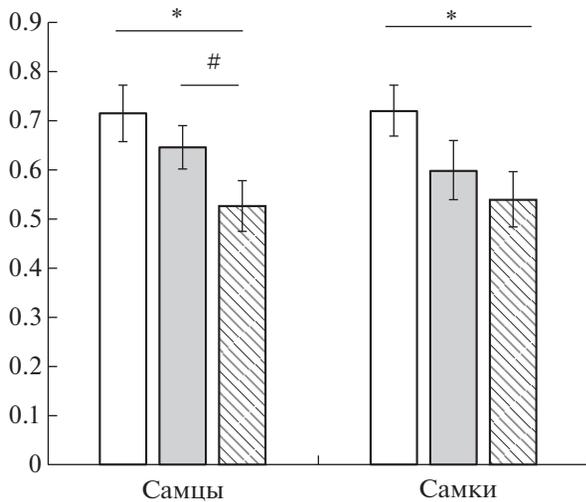


Рис. 3. Проявления импульсивного поведения у крыс разных групп в возрасте 6 мес. # – различия носят характер тенденции, $p < 0.10$. Остальные обозначения, как на рис. 1.

Fig. 3. The manifestations of impulsive behavior in rats of different groups at the age of 6 months. # – the differences in the form of trend, $p < 0.10$. The rest designation are the same as in Fig. 1.

приближались к достоверным значениям ($F(2,43) = 2.575$, $p = 0.087$). Значимые различия ($p < 0.05$) в результате *post-hoc*-анализа проявились между ЛПС- и ИНТ-группами. У самок групповые различия были маргинально достоверными, ($F(2,35) = 3.205$, $p = 0.052$). Различия между ИНТ- и ЛПС-группами были статистически значимыми ($p < 0.05$) (рис. 3).

Взаимодействие факторов ПОЛ \times ГРУППА \times ВОЗРАСТ не выявило значимого влияния. В то же время анализ взаимодействия факторов ПОЛ \times ВОЗРАСТ выявил различия на уровне тенденции ($F(1,123) = 2.7614$, $p = 0.09$). Если у самок различия были статистически значимы ($p < 0.0005$): 0.37 ± 0.03 в 2.5 мес и 0.61 ± 0.03 в 6 мес, то у самцов они носили характер тенденции ($p = 0.08$, 0.51 ± 0.04 и 0.62 ± 0.03 соответственно).

При анализе факторов ГРУППА \times ВОЗРАСТ были выявлены статистически значимые различия ($F(2, 123) = 4.1554$, $p = 0.01$). В зависимости от возраста уровень импульсивности существенно различался у интактных животных ($p < 0.0005$) (рис. 4). В ФИЗ-группе

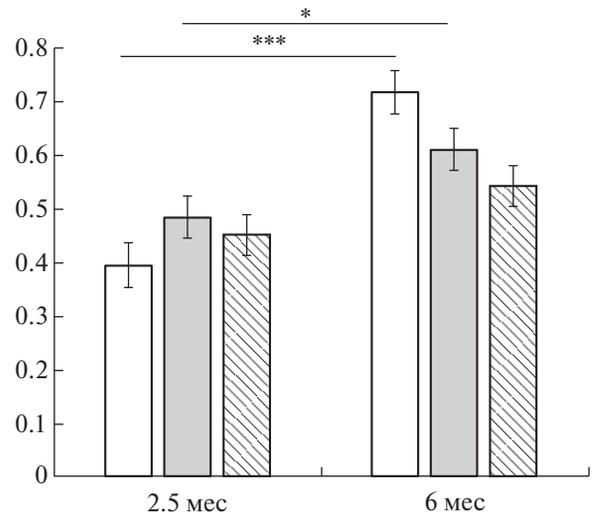


Рис. 4. Проявления импульсивного поведения у крыс разных групп в зависимости от возраста. * – статистически значимые различия, $p < 0.05$, *** – $p < 0.0001$. Остальные обозначения, как на рис. 1.

Fig. 4. The manifestations of impulsive behavior in dependence on age in rats of different groups. * – the significant differences различия, $p < 0.05$, *** – $p < 0.0001$. The rest designation are the same as in Fig. 1.

возрастные различия в импульсивности были менее выраженными, но статистически значимыми ($p < 0.05$) (рис. 4). В группе животных, получавших в раннем возрасте ЛПС-стресс, различия в импульсивности в зависимости от возраста не проявлялись ($p = 0.14$). Следует отметить, что у самцов группы ЛПС практически не было изменений в уровне импульсивности в возрасте 2.5 и 6 мес (0.52 ± 0.07 и 0.53 ± 0.05 соответственно). У самок этой группы происходило заметное ослабление импульсивности с 0.38 ± 0.07 в 2.5 мес до 0.56 ± 0.05 в 6 мес. Другими словами, самцы, получавшие ранний провоспалительный стресс, были более резистентными к ослаблению импульсивности в более позднем возрасте, чем самки.

Влияние ЛПС на уровень кортикостерона и IL-1 β . Ранний провоспалительный стресс оказывал разное влияние на биохимические показатели сыворотки крови у самцов и самок: у самцов уровень провоспалительного

цитокина IL-1 β в возрасте 6 мес оставался повышенным, а у самок выше был уровень кортикостерона (рис. 5). Более подробно результаты биохимического и иммуноферментного анализа описаны в предыдущей статье (Брошевицкая и др., 2020).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Введение ЛПС на третий и пятый дни жизни в наших опытах не оказывало существенного влияния на проявление импульсивного поведения (delay discounting) у молодых самцов и самок крыс линии Вистар. Однако самки в целом (при учете всех групп) в молодом возрасте были более импульсивными, чем самцы. Исследование импульсивности в зрелом возрасте (6 мес) на новых группах животных показало отсутствие у них различий по полу. И самцы, и самки проявляли примерно одинаковую степень импульсивности в условиях выбора слабого немедленного или сильного задержанного подкреплений. Однако импульсивность в этом возрасте у животных разных групп проявилась по-разному. В большей степени она проявилась у ЛПС-группы, несколько слабее была у ФИЗ и еще слабее — у ИНТ-группы. В зависимости от возраста существенные различия в степени импульсивности выявились в пределах контрольных групп; у ЛПС-групп таких различий не было. Таким образом, у контрольных животных с возрастом происходило ослабление импульсивности, а у крыс, получавших ранний ЛПС-стресс, она существенно не изменялась (суммарно у самцов и самок) и была выше показателей контрольных животных. Интересно, что у самцов ЛПС-группы импульсивность по мере взросления оставалась практически на том же уровне, тогда как у самок она уменьшалась.

Мы уже упоминали об одной, единственной работе (Rico et al., 2010), в которой исследовали связь между ранним провоспалительным стрессом и импульсивностью. В ней, однако, импульсивность оценивали не с помощью классических методик delay discounting или 5-CSRT, а на основе анализа двигательной и исследовательской активности. Надо отметить, что попытки обнаружить связь между ранним стрессом и поздними

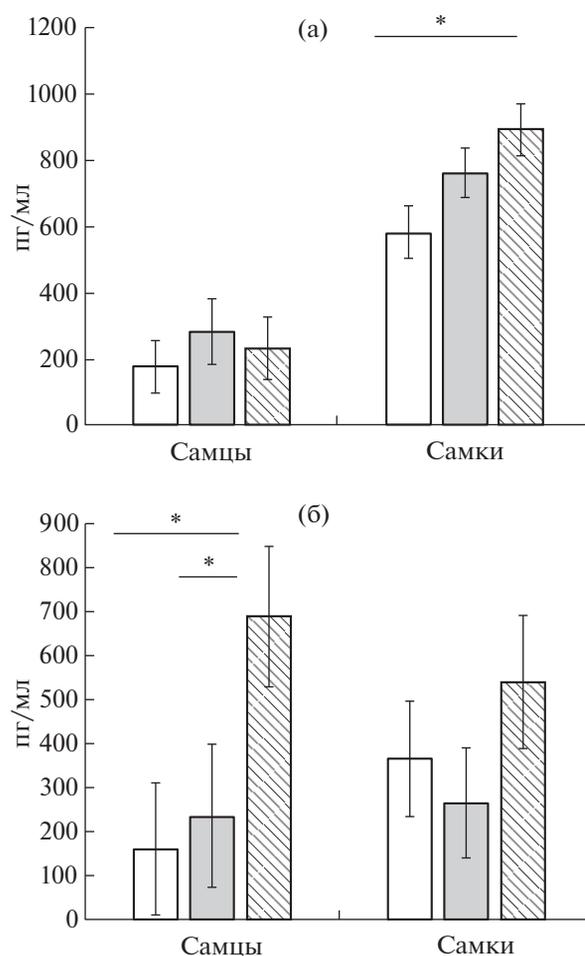


Рис. 5. Влияние раннего провоспалительного стресса на уровни кортикостерона (а) и IL-1 β (б) в сыворотке крови у взрослых самцов и самок. Остальные обозначения, как на рис. 1.

Fig. 5. The influence of an early proinflammatory stress on corticosterone (a) and IL-1 β (b) levels in blood serum in matured males and females. The rest designation are the same as in Fig. 1.

проявлениями импульсивного поведения предпринимались и раньше. Например, в работе Р. Колорадо и соавт. (Colorado et al., 2006) для этой цели использовали отлучение от матери (по 6 ч в день, первые 10 дней). Импульсивность оценивали по скорости движения и выбору рискованного поведения в открытом поле (выходы в центр) или в светлотемной камере (время пребывания в светлом отсеке). Отлучение от матери усиливало импульсивное поведение по сравнению с нормальным материнским уходом. Хэндлинг

(приручение) по 15 мин в день за то же время нивелировал эффект отлучения от матери. В других опытах (Lazzaretti et al., 2016) приручение по 10 мин в день в течение 10 дней в том же возрасте вызывало не ослабление, а усиление импульсивного поведения у взрослых крыс-самцов. В. Лович и соавт. (Lovic et al., 2011) не обнаружили влияния отлучения от матери на “когнитивную” импульсивность в модели delay discounting. При комбинации материнской депривации с 1-го по 14-й день жизни с умеренным предъядлением алкоголя (28–57-й дни) двигательная импульсивность в модели 5-CSRT усиливалась у самцов в базовом состоянии и в ответ на повторное острое предъядление алкоголя (challenge) (Boutros et al., 2017). Однако при больших интервалах между пробами она уменьшалась. Социальная изоляция с 21-го по 42-й день жизни вызывала ослабление двигательной импульсивности в модели 5-местной дифференцировки, но не влияла на “когнитивную” импульсивность, оцениваемую с помощью методики delay discounting (Vaarendse et al., 2013). М. Санчис-Олле и соавт. (Sanchis-Olle et al., 2019) показали, что неконтролируемый стресс уменьшает импульсивное поведение в условиях 5-местной дифференцировки, но не влияет на импульсивность в модели delay discounting. Таким образом, из сказанного выше следует, что на проявление импульсивного поведения в зрелом возрасте влияют особенности стрессового воздействия в раннем возрасте, способы оценки импульсивности (delay discounting или 5-CSRT), длительность интервалов между пробами, возраст животного и некоторые другие факторы.

В настоящей работе мы первые в литературе показали наличие прямой связи между ранним бактериальным липополисахаридным стрессом и степенью проявления импульсивного поведения у крыс в молодом и зрелом возрасте. У крыс под влиянием ЛПС повышались уровни кортикостерона и провоспалительного цитокина IL-1 β в сыворотке крови. Причем уровень цитокина IL-1 β у взрослых (6 мес) самцов ЛПС-группы был намного выше, чем у других групп. В этом возрасте импульсивность у самцов оставалась высокой по сравнению с другими группами

животных. То есть провоспалительный ЛПС-стресс каким-то образом сохранял у них высокий уровень импульсивного поведения, который в норме с возрастом уменьшается (Burton, Fletcher, 2012; Doremus-Fitzwater et al., 2012; Soares et al., 2012). Трудно сказать, почему у самцов провоспалительный стресс не вызывал ослабления импульсивности через полгода после его инициации. Этому, на наш взгляд, может быть ряд причин. Во-первых, потому что у самцов и самок ранний стресс вызывает разную сенситизацию иммунной системы, которая у самцов оказывается более чувствительной и реактивной на последующие стрессы с соответствующими экзальтированными реакциями (Fonken et al., 2018). В пользу такой возможности говорит высокий уровень цитокина IL-1 β через 6 мес после ЛПС-стресса как раз у самцов, а не у самок. Во-вторых, импульсивность, возникающая при травмах мозга, сопровождается увеличением уровня транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию генов иммунного ответа, NF κ B, и активности индуцируемой синтазы оксида азота, iNOS (Logsdon et al., 2016). А модулятор клеточного стресса, салубринал, нормализует активность этих факторов и одновременно снижает уровень импульсивного поведения (Logsdon et al., 2016). Хотя мы специально не исследовали уровень и активность цитокина IL-12, сообщалось о его прямом вкладе в развитие импульсивного поведения у самцов (Vonder Haar et al., 2017).

В литературе имеются данные о том, что импульсивное поведение под влиянием раннего стресса проявляется у самцов в подростковом возрасте сильнее, чем у самок. Это происходит в случае отлучения от матери (Renard et al., 2007), ограничительного стресса (Conrad et al., 2004) или выученной беспомощности (Dalla et al., 2008). У людей мальчики также чаще подвержены СДВГ и импульсивному поведению, чем девочки (Carlson et al., 1997). Эти различия связывают с двусторонней недоразвитостью у крыс-самцов (Spivey et al., 2009) и подростков (Sowell et al., 2003) некоторых отделов префронтальной коры и влиянием половых гормонов, тестостерона и эстрогенов. В частности, гонадоэктомия у самцов ослабляла импульсивное поведение

(5-CSRT), а овариоэктомию у самок усиливала его (Jentsch, Taylor, 2003). Однако эти изменения касались больше двигательной, а не “когнитивной” импульсивности, т.е. связанной с принятием решения. В наших опытах молодые самки были более импульсивными, чем самцы, что совпадает с данными других авторов (Weafer, Witt, 2014; Koot et al., 2009; van Naagen et al., 1988), которые показали, что у самок “когнитивная” импульсивность проявляется в большей степени, чем у самцов. Согласно одной из точек зрения, самки более пластичны в принятии решения, чем самцы (Koot et al., 2009). Последние в ходе исследовательской активности быстро выбирают наиболее выгодную опцию и дальше концентрируются только на этой опции, игнорируя другие варианты. Самки же непрерывно взвешивают разные опции, переходя от исследовательской активности к выбору конкретной опции, но затем снова возвращаются к исследованию других опций и выбору новой (Koot et al., 2009). У самок овариоэктомию снижала “когнитивную” импульсивность (Uban et al., 2012). Но под влиянием эстрадиола или комбинации агонистов ER α - и ER β -рецепторов она возвращалась к исходному уровню. Предполагается, что влияние эстрогенов на импульсивное поведение реализуется через взаимодействие с дофаминергической системой. Подробно об этом см. в работе (Orsini, Setlow, 2017).

ВЫВОДЫ

1. “Когнитивная” импульсивность, оцениваемая с помощью модели delay discounting, проявлялась в молодом возрасте в большей степени у самок, чем у самцов. У взрослых животных межполовые различия в проявлениях импульсивности исчезали.

2. Провоспалительный стресс, созданный путем введения ЛПС на 3-й и 5-й дни жизни, не оказывал существенного влияния на проявление импульсивного поведения в молодом возрасте. Однако в зрелом возрасте импульсивность у крыс ЛПС-группы проявлялась в большей степени, чем у контрольных животных. У самцов импульсивность в зависимости от возраста практически не изменя-

лась, в то время как у самок она с возрастом уменьшалась.

3. Устойчивость импульсивного поведения в зрелом возрасте у самцов, получавших ранний ЛПС-стресс, может быть обусловлена особенностями сенситизации их нейровоспалительной системы в ответ на этот стресс. Превалирование “когнитивной” импульсивности в молодом возрасте у самок по сравнению с самцами, вероятно, связано с их большой пластичностью в принятии решения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы выражаем благодарность сотрудникам лаборатории функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН М.В. Онуфриеву, Н.А. Лазаревой и Ю.В. Моисеевой за помощь в проведении биохимических исследований.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИВНД и НФ РАН по теме “Фундаментальные нейробиологические механизмы поведения, памяти и обучения в норме и при патологии” (номер государственной регистрации АААА-А17-117-92040002-6) и при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-015-00129А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И., Груздева В.А., Григорьян Г.А. Влияние раннего провоспалительного стресса на тревожное и депрессивно-подобное поведение у крыс разного возраста. *Физиологический журнал*. 2020. 106 (7): 823–842.
- Зайченко М.И., Ванециан Г.Л., Мержанова Г.Х. Различия в поведении импульсивных и самоконтролирующих крыс при исследовании их в тестах открытого поля и светло-темной камеры. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2011. 61 (3): 340–350.
- Acheson A., Vincent A.S., Cohoon A., Lovallo W.R. Early life adversity and increased delay discounting: Findings from the Family Health Patterns project. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2019. 27 (2): 153–159.
- Andersen S.L., Teicher M.H. Desperately driven and no brakes: Developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2009. 33: 516–524.
- Baarendse P.J., Counotte D.S., O'Donnell P., Vanderschuren L.J. Early social experience is critical for the development of cognitive control and dopamine

- modulation of prefrontal cortex function. *Neuropsychopharmacology*. 2013 38 (8): 1485–1494.
- Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S., Goldstein J.M., Insel T.R., McCarthy M.M., Nestler E.J.* Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry*. 2010. 68: 314–319.
- Bock J., Breuer S., Poeggel G., Braun K.* Early life stress induces attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)-like behavioral and brain metabolic dysfunctions: functional imaging of methylphenidate treatment in a novel rodent model. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222 (2): 765–780.
- Boutros N., Der-Avakian A., Markou A., Semenova S.* Effects of early life stress and adolescent ethanol exposure on adult cognitive performance in the 5-choice serial reaction time task in Wistar male rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017. 234 (9–10): 1549–1556.
- Brydges N.M., Holmes M.C., Harris A.P., Cardinal R.N., Hall J.* Early life stress produces compulsive-like, but not impulsive, behavior in females. *Behav. Neurosci.* 2015. 129 (3): 300–308.
- Burton C.L., Fletcher P.J.* Age and sex differences in impulsive action in rats: the role of dopamine and glutamate. *Behav. Brain Res.* 2012. 230 (1): 21–33.
- Carlson C., Tamm L., Gaub M.* Gender differences in children with ADHD, ODD, and co-occurring ADHD/ODD identified in a school population. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry*. 1997. 36: 1706–1714.
- Colorado R.A., Shumake J., Conejo N.M., Gonzalez-Pardo H., Gonzalez-Lima F.* Effects of maternal separation, early handling, and standard facility rearing on orienting and impulsive behavior of adolescent rats. *Behav. Processes*. 2006. 71 (1): 51–58.
- Conrad C.D., Jackson J.L., Wieczorek L., Baran S.E., Harman J.S., Wright R.L., Korol D.L.* Acute stress impairs spatial memory in male but not female rats: influence of estrous cycle. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004; 78: 569–579.
- Dalla C., Edgecomb C., Whetstone A.S., Shors T.J.* Females do not express learned helplessness like males do. *Neuropsychopharmacology*. 2008. 33: 1559–1569.
- Doremus-Fitzwater T.L., Barreto M., Spear L.P.* Age-related differences in impulsivity among adolescent and adult Sprague-Dawley rats. *Behav. Neurosci.* 2012. 126 (5): 735–41.
- Dunn G.A., Nigg J.T., Sullivan E.L.* Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019. 182: 22–34.
- Fonken L.K., Frank M.G., Gaudet A.D., D'Angelo H.M., Daut R.A., Hampson E.C., Ayala M.T., Watkins L.R., Maier S.F.* Neuroinflammatory priming to stress is differentially regulated in male and female rats. *Brain Behav. Immun.* V. 70. 2018. 257–267.
- Fuentes S., Daviu N., Gagliano H., Garrido P., Zelena D., Monasterio N., Armario A., Nadal R.* Sex-dependent effects of an early life treatment in rats that increases maternal care: vulnerability or resilience? *Front Behav. Neurosci.* 2014. Feb 25; 8: 56.
- Gondré-Lewis M.C., Warnock K.T., Wang H., June H.L. Jr, Bell K.A., Rabe H., Tiruveedhula V.V., Cook J., Lüddens H., Aurelian L., June H.L. Sr.* Early life stress is a risk factor for excessive alcohol drinking and impulsivity in adults and is mediated via a CRF/GABA(A) mechanism. *Stress*. 2016. 19 (2): 235–247.
- González-Martínez L.F., D'Aigle J., Lee S.M., Lee H.J., Delville Y.* Social stress in early puberty has long-term impacts on impulsive action. *Behav. Neurosci.* 2017. 131 (3): 249–261.
- Hallowell E.S., Oshri A., Liebel S.W., Liu S., Duda B., Clark U.S., Sweet L.H.* The Mediating role of neural activity on the relationship between childhood maltreatment and impulsivity. *Child Maltreat.* 2019 24 (4): 389–399.
- Hosking J., Winstanley C.A.* Impulsivity as a mediating mechanism between early-life adversity and addiction: Theoretical comment on Lovic et al. (2011). *Behavioral Neuroscience*. 2011. 125 : 681–686.
- Jentsch J.D., Taylor J.R.* Sex-related differences in spatial divided attention and motor impulsivity in rats. *Behavioral Neuroscience*. 2003. 117: 76–83.
- Lazzaretti C., Kincheski G.C., Pandolfo P., Krolow R., Toniazzo A.P., Arcego D.M., Couto-Pereira N. de S., Zeidán-Chuliá F., Galvalisi M., Costa G., Scorza C., Souza T.M., Dalmaç C.* Neonatal handling causes impulsive behavior and decreased pharmacological response to methylphenidate in male adult wistar rats. *J. Integr. Neurosci.* 2016. 15 (1): 81–95.
- Logsdon A.F., Lucke-Wold B.P., Nguyen L., Matsu-moto R.R., Turner R.C., Rosen C.L., Huber J.D.* Salubrin reduces oxidative stress, neuroinflammation and impulsive-like behavior in a rodent model of traumatic brain injury. *Brain Res.* 2016. 1643: 140–151.
- Lovallo W.R.* Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: implications for health behaviors. *Int. J. Psychophysiol.* 2013. 90 (1): 8–16.
- Kessler R.C., McLaughlin K.A., Green J.G., Gruber M.J., Sampson N.A., Zaslavsky A.M., Aguilar-Gaxiola S., Alhamzawi A.O., Alonso J., Angermeyer M., Benjet C.,*

- Bromet E., Chatterji S., de Girolamo G., Demyttenaere K., Fayyad J., Florescu S., Gal G., Gureje O., Haro J.M., Hu C.-y., Karam E.G., Kawakami N., Lee S., Lepine J.-P., Ormel J., Posada-Villa J., Sagar R., Tsang A., Ustun T.B., Vassilev S., Viana M.C., Williams D.R.* Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry*. 2010. 197: 378–385.
- Koot S., van den Bos R., Adriani W., Laviola G.* Gender differences in delay-discounting under mild food restriction. *Behavioral Brain Research*. 2009. 200: 134–143.
- Lovic V., Keen D., Fletcher P.J., Fleming A.S.* Early-life maternal separation and social isolation produce an increase in impulsive action but not impulsive choice. *Behav. Neurosci.* 2011. 125 (4): 481–491.
- Makinson R., Lloyd K., Grissom N., Reyes T.M.* Exposure to in utero inflammation increases locomotor activity, alters cognitive performance and drives vulnerability to cognitive performance deficits after acute immune activation. *Brain Behav. Immun.* 2019. 80: 56–65.
- Orsini C.A., Setlow B.* Sex differences in animal models of decision making. *J Neurosci. Res.* 2017. 95 (1–2): 260–269.
- Renard G.M., Rivarola M.A., Suarez M.M.* Sexual dimorphism in rats: effects of early maternal separation and variable chronic stress on pituitary-adrenal axis and behavior. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2007: 373–379.
- Rico J.L., Ferraz D.B., Ramalho-Pinto F.J., Morato S.* Neonatal exposure to LPS leads to heightened exploratory activity in adolescent rats. *Behav. Brain Res.* 2010. 215 (1): 102–109.
- Shanks N., Larocque S., Meaney M.J.* Neonatal endotoxin exposure alters the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: early illness and later responsivity to stress. *J. Neurosci.* 1995. 15: 376–384.
- Sanchís-Ollé M., Fuentes S., Úbeda-Contreras J., Lanza J.F., Ramos-Prats A., Armario A., Nadal R.* Controllability affects endocrine response of adolescent male rats to stress as well as impulsivity and behavioral flexibility during adulthood. *Sci Rep.* 2019. 9 (1): 3180.
- Soares A.R., Esteves M., Moreira P.S., Cunha A.M., Guimarães M.R., Carvalho M.M., Raposo-Lima C., Morgado P., Carvalho A.F., Coimbra B., Melo A., Rodrigues A.J., Salgado A.J., Pêgo J.M., Cerqueira J.J., Costa P., Sousa N., Almeida A., Leite-Almeida H.* Trait determinants of impulsive behavior: a comprehensive analysis of 188 rats. *Sci. Rep.* 2018. 8 (1): 17666.
- Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E., Henkenius A.L., Toga A.W., Peterson B.S.* Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003. 362: 1699–1707.
- Spivey J.M., Shumake J., Colorado R.A., Conejo-Jimenez N., Gonzalez-Pardo H., Gonzalez-Lima F.* Adolescent female rats are more resistant than males to the effects of early stress on prefrontal cortex and impulsive behavior. *Dev. Psychobiol.* 2009. 51 (3): 277–288.
- Sutin A.R., Milaneschi Y., Cannas A., Ferrucci L., Uda M., Schlessinger D., Zonderman A.B., Terracciano A.* Impulsivity-related traits are associated with higher white blood cell counts. *J. Behav. Med.* 2012. 35 (6): 616–623.
- Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I., Freiman S., Onufriev M., Lazareva N., Gulyaeva N.* Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response. *Behav Brain Res.* 2016. 304 (5): 1–10.
- Uban K.A., Rummel J., Floresco S.B., Galea L.A.* Estradiol modulates effort-based decision making in female rats. *Neuropsychopharmacology*. 2012. 37 (2): 390–401.
- Van Haaren F., van Hest A., van de Poll N.E.* Self-control in male and female rats. *Journal of the Exper. Anal. Behav.* 1988. 201–211.
- Vonder Haar C., Martens K.M., Riparip L.K., Rosi S., Wellington C.L., Winstanley C.A.* Frontal traumatic brain injury increases impulsive decision making in rats: a potential role for the inflammatory cytokine interleukin-12. *J. Neurotrauma*. 2017. 34 (19): 2790–2800.
- Weafer J., de Wit H.* Sex differences in impulsive action and impulsive choice. *Addict. Behav.* 2014. 39 (11): 1573–1579.
- Zhu H., Luo X., Cai T., He J., Lu Y., Wu S.* Life event stress and binge eating among adolescents: the roles of early maladaptive schemas and impulsivity. *Stress Health*. 2016. 32 (4): 395–401.

THE INFLUENCE OF EARLY PROINFLAMMATORY STRESS ON MANIFESTATIONS OF IMPULSIVE BEHAVIOR IN RATS OF DIFFERENT AGE AND SEX

V. A. Gruzdeva^a, A. V. Sharkova^a, M. I. Zaichenko^{a,#}, and G. A. Grigoryan^a

^a *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia*

[#] *e-mail: mariya-zajchenko@yandex.ru*

In experiments on Wistar rats the manifestations of impulsive behavior in dependence on age and sex in three groups of animals were studied. One group received a subcutaneous injection of lipopolysaccharide, LPS (50 mkg/kg) on the 3rd and 5th days of life, two other groups were controls. One of them received on the same days and at the same volume a saline solution, while the other group was intact. The impulsive behavior was assessed by the method of delay discounting. Administration of LPS did not substantially affect impulsive behavior neither in males nor females at the young age (2.5 months). However the females in total (with taking into account the data of all groups) in young age were more impulsive than males. An analysis of impulsivity in matured age (6 months) on new groups of animals didn't reveal a sexual difference between them. Impulsivity was mostly expressed at this age in the LPS group. The control matured animals were less impulsive than their young counterparts. The LPS group, especially males, did not have such differences by age.

Keywords: cognitive impulsivity, impulsive behavior, delay discounting, proinflammatory lipopolysaccharide stress, sex and age differences

УДК 57.084.1; 612.82; 004.415.2.031.43

АВТОМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ТЕСТА “ВОДНЫЙ ЛАБИРИНТ МОРРИСА”

© 2021 г. Д. П. Чернюк^{1,*§}, А. Г. Зорин^{2,§}, К. З. Деревцова¹, Е. В. Ефимова³, В. А. Приходько⁴,
Ю. И. Сысоев^{4,5}, О. Л. Власова¹, М. В. Болсуновская², И. Б. Безпрозванный^{1,6,**}

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации

Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория Промышленные системы потоковой обработки данных ЦНТИ Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

³Лаборатория нейробиологии и молекулярной фармакологии, Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Лаборатория нейропротезов, Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶Отделение физиологии Юго-Западного медицинского центра Техасского университета, Даллас, США

*e-mail: dashachernuk@gmail.com

**e-mail: mnlabspb@gmail.com

Поступила в редакцию 22.06.2020 г.

После доработки 03.09.2020 г.

Принята к публикации 05.10.2020 г.

Поведенческий тест “Водный лабиринт Морриса” является универсальным способом проверки когнитивных функций у подопытных грызунов, особенно он эффективен при выявлении отклонений функций памяти и обучения, что делает его незаменимым при исследовании нейродегенеративных заболеваний и тестировании терапевтических препаратов, направленных на улучшение когнитивных функций. Однако, несмотря на большой диапазон возможных применений, использование данного теста осложняется трудоемким анализом полученных данных. Поэтому на данный момент большую популярность приобретают программы автоматизированного трекинга и анализа движения грызунов. Но все известные качественные программы являются собственностью зарубежных коммерческих компаний и отличаются высокой ценой. Нашей задачей стали разработка и создание доступного качественного отечественного программного продукта, который позволит российским ученым осуществлять исследования с использованием многочисленных конфигураций “Водного лабиринта Морриса”. В данной статье мы подробно описываем процедуру создания нового программного продукта под названием Minorontikos. Мы также провели сравнительный анализ Minorontikos с двумя популярными коммерческими пакетами: VideoMot и EthoVision. Мы показали, что Minorontikos был способен быстро и качественно детектировать траекторию движения животного в воде и определять параметры для оценки когнитивных функций памяти и обучения. По своим характеристикам Minorontikos не уступает коммерческим программам.

Ключевые слова: мышь, поведение, водный лабиринт Морриса, поведенческий тест, автоматизированный анализ, трекинг

DOI: 10.31857/S0044467721010044

ВВЕДЕНИЕ

“Водный лабиринт Морриса” (Morris Water Maze, MWM) является одним из самых популярных поведенческих тестов для изучения

процессов формирования и консолидации памяти. Его изобрел британский нейробиолог Ричард Грэм Майкл Моррис (Morris, 1981; Morris, 1984). Идея данного поведенческого теста достаточно проста: животных, обычно крыс или мышей, помещают в боль-

§ равный вклад

шой круговой бассейн с водой, и им необходимо выбраться из воды на скрытую платформу. Новизна данной методики заключалась в том, что пройти этот тест возможно только с использованием пространственной памяти, так как никаких локальных сигналов нет — грызунам необходимо определить по памяти местоположение объекта, который они никогда не видели, не чуяли и не могли услышать. Крысы и мыши являются хорошими пловцами и легко находят скрытую под водой платформу, даже если они перенесли различные поражения мозга (Morris, 1984). Типичные испытания в водном лабиринте ограничены 60–90 с, в то время как испытания в сухом лабиринте часто длятся намного дольше. Это позволяет повысить пропускную способность и эффективность “Водного лабиринта Морриса” (Morgan, 2009). Благодаря своим особенностям MWM стал “золотым стандартом” для изучения пространственной памяти и процессов обучения (Morris, 2008), входит в перечень необходимых тестов для фенотипирования мутантных и трансгенных мышей (Crawley, 2008), а также часто используется в качестве общего анализа когнитивной функции при различных заболеваниях и воздействиях (Brandeis et al., 1989; Nunn et al., 1994; Hsiao et al., 1996; Gallagher, Rapp, 1997; D’Hooge, De Deyn, 2001; Bromley-Brits et al., 2011; Edwards et al., 2014; Wu et al., 2015; Shariatpanahi et al., 2016; Ge et al., 2018). Многочисленные протоколы этого теста настолько чувствительны к изменениям нормальной функции различных областей мозга, не только гиппокампа, что их можно использовать в качестве “индикатора” нормального функционирования когнитивных функций (Bryan et al., 2009). Главным параметром оценки процессов обучения и памяти во всех этих протоколах является латентный период нахождения платформы испытуемым животным. Однако для более объективной оценки поведения и различных когнитивных процессов латентного времени поиска платформы недостаточно (Maei et al., 2009; Morgan, 2009; Tomas Pereira, Burwell, 2015), сама траектория движения подопытного животного может стать очень информативным ресурсом данного поведенческого теста.

Так как в век цифровых технологий визуальная регистрация является достаточно не объективной и неточной методикой изучения поведения, широкое распространение получила автоматическая трассировка пере-

мещения животного (Noldus et al., 2001; Spink et al., 2001; Khotskin, 2016). Значительным плюсом автоматизации видеонаблюдения и анализа являются надежность и последовательность алгоритма, чего сложно достичь при визуальной и ручной обработке данных. На данный момент на российском рынке не существует надежно работающего программного продукта для анализа поведения лабораторных грызунов в водном тесте Морриса, а предлагаемое ПО зарубежных разработчиков отличается высокой ценой.

В этой статье мы представляем инструмент с открытым исходным кодом для автоматизации тестирования “Водного лабиринта Морриса” — Minopontikos. Он написан на языках программирования C++ и Rust и является автономным. Разрабатываемая программа проста в установке и не требует дополнительного программного обеспечения. Хотя на данный момент ПО находится в активной стадии разработки, мы уже имеем отработанный протокол проведения “Водного лабиринта Морриса” и первые результаты, полученные при помощи разрабатываемой нами программы. Целью данной работы является разработка доступного качественного отечественного программного продукта, который позволит российским ученым осуществлять исследования с использованием многочисленных модификаций “Водного лабиринта Морриса”, апробация его в лабораторных условиях и сравнение результатов с двумя из самых популярных коммерческих продуктов — VideoMot компании TSE Systems и EthoVision разработки Noldus.

МЕТОДИКА

В настоящем исследовании использовали 10 мышей линии 5FAD (B6SJLF1/J background): 7 дикого типа (WT) и 3 трансгенные в возрасте 13 мес, инвентарный номер 006554 из Jackson Laboratory. Это исследование проводилось в соответствии с европейскими нормативами по работе с лабораторными животными — директива 2010/63/EU Европейского парламента (directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010) и с соблюдением “Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” (приказ № 775 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Мыши содержались в виварии Лаборатории молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербургского поли-

технического университета Петра Великого с 12-часовым световым циклом при свободном доступе к еде и воде.

Установка для проведения теста представляет собой бассейн для воды, изготовленный из полипропилена, установленный на стальную подставку с регулируемыми опорами (НПК “Открытая Наука” (Open Science), TS1004-M2). Диаметр бассейна 1.5 м, высота стенок 60 см. В комплектацию бассейна входит регулируемая по высоте платформа из белого акрила с металлическим утяжелителем в основании, диаметром 10 см. Навигация для поиска платформы осуществляется при помощи четырех черно-белых ориентиров, расположенных за пределами бассейна и ориентированных в соответствии со сторонами света. Установка дополнительно оборудована цифровой видеосистемой VS 1304-1 с переносным телескопическим штативом. Видеосистема состоит из высокочувствительной цифровой видеокамеры GigE Vision (DMK23GV024) и объектива Fujinon (YV5x2.7R4B-2). Управление видеосъемкой в ходе эксперимента происходит со стационарного компьютера при помощи бесплатного интерфейса Gigabit Ethernet.

*Используемый протокол проведения теста
“Водный лабиринт Морриса”*

Поведенческий тест “Водный лабиринт Морриса” состоит из обучающих сессий, в которых мышь ищет спрятанную (погруженную на 0.5 см в непрозрачную воду) платформу в круглом бассейне. Обучающая сессия состоит из 4 испытаний в день и проводится подряд в течение 4 дней, в одно и то же время в одинаковых условиях в присутствии платформы, последний, 5-й день является тестовым и проводится в отсутствие платформы в 1 испытание. Время каждого испытания составляет 1.5 мин. Сессия проводится в бассейне, наполовину заполненном водой 22°C. Время поиска платформы отсчитывается с момента начала нахождения мыши в бассейне. Опускание мыши в бассейн осуществляется с 4 разных стартовых позиций, головой к стене. Время начала эксперимента — 15:00 ± 1 ч.

Процедура проведения теста

1. Животное опускается в воду в начальном положении. Когда оно достигает платформы, испытание завершается. Животные, не находящие платформу в течение 90 с, направляются к ней и оставляются там на 15 с.

2. Животное помещается в новое место старта, и испытание повторяется (шаг 1), пока животное не выполнит 4 испытания в день. Между испытаниями животному дается перерыв в 15 мин.

3. В последующие дни тренировочные сессии повторяются (пункты 1–2).

4. В последний — тестовый — день проводится пробное испытание без платформы. Животное плавает в течение 1.5 мин в поисках платформы, после чего убирается из бассейна.

Разрабатываемое программное обеспечение

В рамках данной работы было разработано ПО (Minorontikos), работающее в несколько этапов: предварительная обработка входных данных, анализ данных и постобработка. Архитектура ПО показана на рис. 1. Далее подробнее описан каждый этап.

Предварительная обработка данных. Первый этап работы разрабатываемого программного обеспечения (ПО) — предварительная обработка. Заключается она в смене кодировки видеозаписей с DV VIDEO на H.265. Данная функциональность реализована в виде библиотеки, написанной на языке программирования Rust. Для корректной работы данной библиотеки необходимо наличие утилиты ffmpeg.

Для поиска мыши на видеозаписи также необходимы несколько этапов предобработки: определение бассейна для сужения области анализа, вычитание фона для уменьшения ложных обработок движения и размытие деталей, не представляющих интереса для анализа.

Детектирование бассейна. Поиск бассейна на кадре производится с помощью преобразования Хафа (Zivkovic, vd Heijden, 2006). Данный алгоритм использует процедуру голосования для поиска фигур, относящихся к определенному классу. Таким образом, использование данного алгоритма позволяет определить и ограничить анализируемую область размерами бассейна.

Вычитание фона. Один из главных этапов предварительной обработки во многих ПО на основе компьютерного зрения — вычитание фона. Такой этап позволяет удалить статический фон и оставить представляющие интерес динамические объекты. В тесте Морриса за динамический объект принимается мышь,

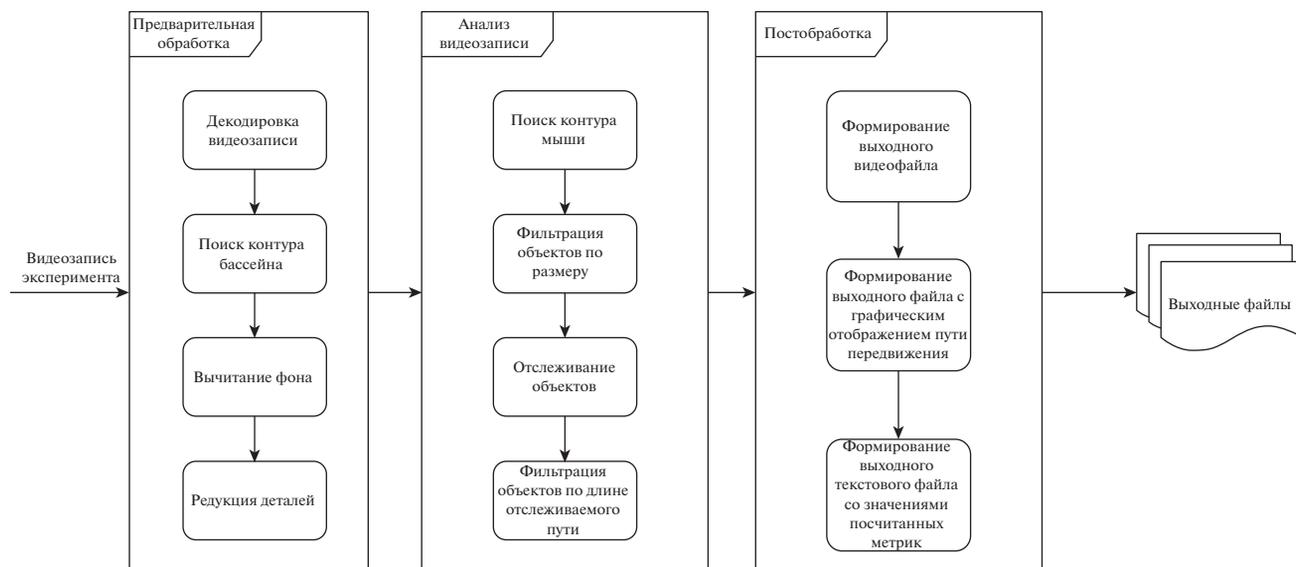


Рис. 1. Структура программного обеспечения Minopontikos.

Fig. 1. The structure of the Minopontikos software.

плавающая в бассейне; статическим объектом, соответственно, является бассейн. Следовательно, при вычитании фона остается только передвигающаяся мышь.

В данной работе для вычленения динамического объекта (мыши) из статического фона (бассейн) использовался алгоритм MOG2. Данный алгоритм использует смеси гауссианов. Для постоянного обновления параметров в нем используются рекурсивные уравнения, которые также помогают в одновременном выборе соответствующего количества компонент для каждого пикселя (Zivkovic, 2004; Zivkovic, vd Heijden, 2006).

Редукция деталей. Как упоминалось ранее, для уменьшения влияния посторонних артефактов на анализ видеозаписи можно использовать фильтр размывания Гаусса. Такой фильтр, как видно из названия, относится к размывающим изображениям фильтрам и используется в нем функция Гаусса (урав. 1) для подсчета трансформаций, применяемых к каждому пикселю на изображении

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}}, \quad (1)$$

где x — расстояние от исходного пикселя по оси абсцисс; y — расстояние от исходного пикселя по оси ординат; σ — стандартное отклонение гауссовского распределения (Rakos, 2010).

Использование данного фильтра в разрабатываемом ПО позволяет отсеять такие артефакты, как круги на воде и тени от анализируемой мыши.

Обнаружение и отслеживание. После выполнения всех шагов предобработки поиск мыши на кадре сводится к поиску контура. Для целей поиска контура используется алгоритм, предложенный Сатоси Сузуки и Кейчи Эйбом (Abe, 1985). Данный метод основан на прогонных данных, включает в себя трассировку прогонных данных по краям и использует данные прогона в парах, состоящих из левого и правого краев объекта, которые получают с помощью горизонтального сканирования линий слева направо на изображении.

Несмотря на тот факт, что видимых объектов на видеозаписи не так много, во время обработки появляется множество ложноопределенных объектов. Для их фильтрации отсеиваются найденные объекты неподходящего размера (слишком маленькие и слишком большие) и те, которые выходят за рамки ранее найденного бассейна.

Помимо задачи поиска мыши на кадре необходимо также решить задачу отслеживания передвижения найденной мыши для дальнейшего измерения различных метрик. Для решения данной задачи был использован фильтр Калмана, который оценивает вектор состояния, содержащий параметры цели, та-

кие как положение и скорость, на основе динамической/измерительной модели. Для отслеживания движущихся объектов с использованием фильтра Калмана необходимо разработать динамическую модель движения цели. Наиболее распространенной динамической моделью является модель постоянной скорости (CV), которая предполагает, что скорость является постоянной в течение интервала дискретизации. Эта модель использовалась во многих приложениях благодаря своей универсальности, эффективности и простоте (Saho, 2018). Данный алгоритм позволяет не только отслеживать обнаружение мышей и рисовать их траекторию, но и выбирать мышей из всех обнаруженных объектов. Предполагается, что самый длинный отслеживаемый путь принадлежит наблюдаемым мышам. Когда мыши не могли быть обнаружены на некоторых кадрах в случае окклюзии, используемый алгоритм отслеживания предполагает их размещение и продолжает отслеживание на протяжении небольшого количества кадров.

Для сравнения работы в данном исследовании также были использованы программные продукты VideoMot (TSE Systems) и EthoVision (Noldus et al., 2001).

Статистика. Полученные данные по всем независимым параметрам у всех животных обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism. Использование критерия Андерсона–Дарлинга (согласуется с результатами теста Колмогорова–Смирнова) показало, что полученные данные не обладают свойствами нормального распределения, поэтому далее дисперсионный анализ проводили с использованием тестов Манна–Уитни (между двумя выборками) и Краскела–Уоллиса (сравнивая результаты всех трех программ). Также для предварительной оценки равенства дисперсий переменных был использован тест Брауна–Форсайта (для трех выборок) или тест Левена (для двух выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для сравнительного анализа работы нашего ПО (Minopontikos) было выбрано 30 видеофайлов: четвертое испытание каждой из подопытных мышей на первый день обучения (10 шт.), на последний день обучения (10 шт.) и пробное испытание, проводимое на пятый день поведенческого теста (10 шт.).

Общими параметрами для сравнения были выбраны латентное время нахождения платформы, процентное время нахождения в NW-квадранте, где находилась платформа, угловая ошибка поиска и количество пересечений зоны интереса, где ранее была размещена платформа (для пробного испытания). Результаты обсчета в трех программах представлены в табл. 1.

Дисперсионный анализ результатов обсчета в трех программах выявил незначительные различия для двух ключевых параметров – латентного времени и процентного времени нахождения в NW-квадранте. Для латентного времени в первый день обучения $p = 0.9941$, $F = 0.0059$, в последний день обучения $p = 0.869$, $F = 0.141$ (тест Брауна–Форсайта). Тест Краскела–Уоллиса: для первого дня обучения $p = 0.915$, для последнего $p = 0.646$. Для процентного времени нахождения в NW-квадранте бассейна в первый, последний день обучения и в тестовый день результаты следующие: $p = 0.958$ ($F = 0.043$), $p = 0.295$ ($F = 1.278$), $p = 0.171$ ($F = 1.888$) по тесту Брауна–Форсайта и $p = 0.716$, $p = 0.200$, $p = 0.147$ по тесту Краскела–Уоллиса. Результат статистической обработки свидетельствует, что наибольшие различия в обсчете программами данного параметра наблюдаются для последнего дня обучения и в тестовый день, однако эти различия статистически незначимы, что позволяет нам сделать вывод о незначительном различии при подсчете процентного времени во всех трех программах, как и для латентного времени поиска платформы.

Распределение значений латентного времени нахождения подопытными мышами платформы показано на рис. 2.

При более детальном анализе обработки видеофайлов программами выяснилось, что для латентного времени поиска платформы различие между двумя коммерческими программами чуть больше, чем между каждой из них и нашим программным продуктом. Так, по критерию Манна–Уитни при сравнении VideoMot и EthoVision $p = 0.399$, а для Minopontikos $p = 0.814$ при сравнении с VideoMot и $p = 0.500$ при сравнении с EthoVision.

Обратная ситуация обнаружилась для параметра процентного времени в квадранте. При сравнении суммарных выборок по всем трем дням тест Краскела–Уоллиса различий не выявил ($p = 0.051$), однако по критерию Манна–Уитни при сравнении VideoMot и

Таблица 1. Средние величины значений параметров (\pm стандартные ошибки), обчисленные тремя разными программами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между значениями параметров по критерию Брауна–Форсайта при $p < 0.05$

Table 1. Means of parameter values (\pm standard errors) calculated by three different programs. The bold font indicates statistically significant differences between parameter values according to the Brown–Foresight test, $p < 0.05$

Параметры	Результаты обчета параметров, среднее \pm стандартная ошибка (для угловой ошибки приводится модуль)		
	Программы		
	VideoMot	EthoVision	Minopontikos
Латентное время нахождения платформы в первый день обучения	64.29 \pm 11.16	63.22 \pm 11.70	64.95 \pm 11.20
Латентное время нахождения платформы в последний день обучения	57.10 \pm 8.43	63.05 \pm 9.56	57.69 \pm 8.12
Процентное время нахождения в NW-квадранте в первый день обучения	35.46 \pm 9.50	33.67 \pm 8.88	31.55 \pm 9.85
Процентное время нахождения в NW-квадранте в последний день обучения	25.46 \pm 2.87	28.73 \pm 3.15	21.95 \pm 2.97
Процентное время нахождения в NW-квадранте в тестовый день	21.48 \pm 3.34	20.54 \pm 3.15	13.67 \pm 2.80
Угловая ошибка поиска в первый день обучения	34.20 \pm 17.84	7.13 \pm 28.18	39.62 \pm 6.68
Угловая ошибка поиска в последний день обучения	6.70 \pm 27.93	18.65 \pm 26.15	43.45 \pm 10.84
Угловая ошибка поиска в тестовый день	1.25 \pm 15.10	34.04 \pm 28.14	35.47 \pm 11.95
Количество пересечений зоны интереса (где была платформа) в тестовый день	0.9 \pm 0.31	–	1.10 \pm 0.41

EthoVision $p = 0.997$, а для Minopontikos $p = 0.032$ при сравнении с VideoMot, $p = 0.038$ при сравнении с EthoVision.

Распределение процентного времени в квадранте NW (где находилась платформа во время обучающих сессий) представлено на рис. 3.

Для тестового испытания кроме процентного времени нахождения в NW-квадранте было подсчитано количество пересечений зоны интереса – места, где при обучении находилась платформа. Данный параметр был нами обнаружен в программе VideoMot, но не в EthoVision. При сравнении результатов обчета VideoMot и Minopontikos тест Левена показал $p = 0.042$ ($F = 4.261$), была выявлена разница только при обчете двух видео, для которых количество пересечений в VideoMot равно 3 и 1, а в Minopontikos – 4 и 0 соответственно. Иллюстрации траектории движения мышей в данных видео представлены на рис. 4.

Статистическая обработка показала, что посчитанная угловая ошибка у всех программ значительно отличается, тест Брауна–Форсайта показал $p = 0.0002$ ($F = 9.247$). Это сви-

детельствует, что случайные различия в значениях данного параметра маловероятны.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о схожести работы трех программ: двух коммерческих продуктов VideoMot и EthoVision, и разработанной нами программы Minopontikos. Наиболее стабильным параметром для вычисления во всех трех программах является латентное время поиска платформы, полученные нами данные не дают оснований делать вывод о различиях в распределениях этой характеристики. Более того, результаты двух коммерческих продуктов между собой отличаются сильнее, чем результат обчета нашей программы с каждой из них по отдельности. Также сильных различий не обнаружилось и при расчете процентного времени нахождения в квадранте интереса. Однако более детальный статистический анализ выявил небольшие расхождения при сравнении результатов нашей программы с каждой из коммерческих по отдельности. При сравнении расчета параметра угловой ошибки было выявлено значительное различие результатов

всех трех программ, что не дает нам сделать вывод о схожести распределений трех выборок. При более глубоком анализе принципа работы программ выяснилось, что вычисления угловой ошибки во всех программах происходят с использованием различных подходов. Так, в программе VideoMot угол считается между двумя прямыми, соединяющими три точки: платформу, начальное положение животного и положение, которое занимает животное через 10 см пути (количество см можно менять); наша программа за третью точку берет положение мыши через 5% от всего пройденного пути (процент также можно менять). Так как скорость передвижения и длина траектории за одно и то же время у подопытных животных сильно различаются и зависят от индивидуальных особенностей, критерий в процентах от всего пройденного пути нам кажется более объективным, чем конкретное расстояние в единицах измерения длины.

Сравнительный анализ последнего параметра — количества пересечений зоны интереса — в данном исследовании стал возможен только между нашим программным продуктом и VideoMot. Дисперсионный анализ показал различие двух выборок, но более детальное рассмотрение расхождений работы двух программ выявило различие только в

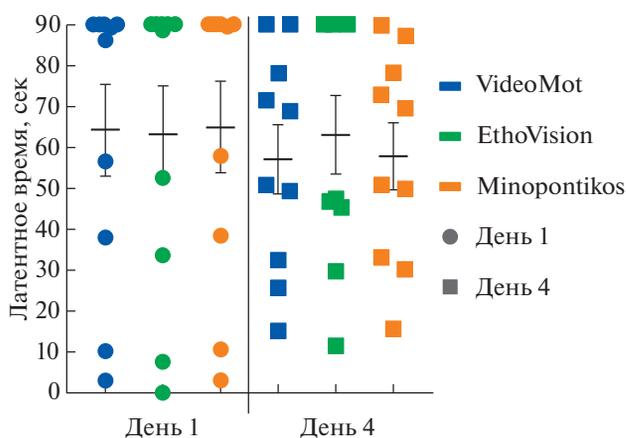


Рис. 2. Распределение индивидуальных значений латентного времени поиска скрытой платформы (latency) в первый и в последний день обучений (День 1 и День 4 соответственно), высчитанных при помощи трех различных программ (VideoMot — выделено синим, EthoVision — зеленым, Minopontikos — оранжевым).

Fig. 2. Distribution of individual latency values for the hidden platform search (latency) on the first and last days of training (Day 1 and Day 4, respectively), calculated using three different programs (VideoMot — in blue, EthoVision — in green, Minopontikos — in orange).

двух из десяти видеофайлов. Детектируемые траектории двух программ в этих видео являются практически идентичными (рис. 4), а разница в количестве пересечений обуслов-

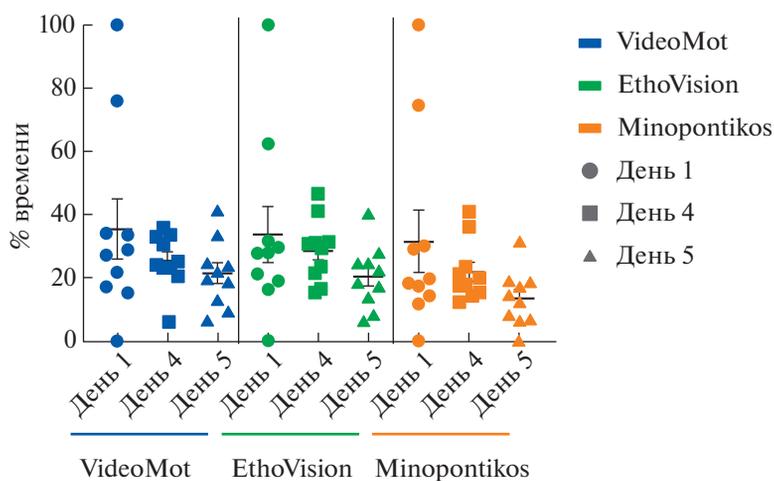


Рис. 3. Распределение индивидуальных значений процентного времени нахождения в одном из квадрантов бассейна (NW-квадрант, где при обучении находилась скрытая платформа) в первый и в последний день обучений (День 1 и День 4 соответственно), и в тестовый день (День 5), высчитанных при помощи трех различных программ (VideoMot — выделено синим, EthoVision — зеленым, Minopontikos — оранжевым).

Fig. 3. Distribution of individual values of the time spent percentage in one of the pool quadrants (NW quadrant, where the hidden platform was located during training) on the first and last days of training (Day 1 and Day 4, respectively) and on the test day (Day 5), calculated using three different programs (VideoMot — in blue, EthoVision — in green, Minopontikos — in orange).

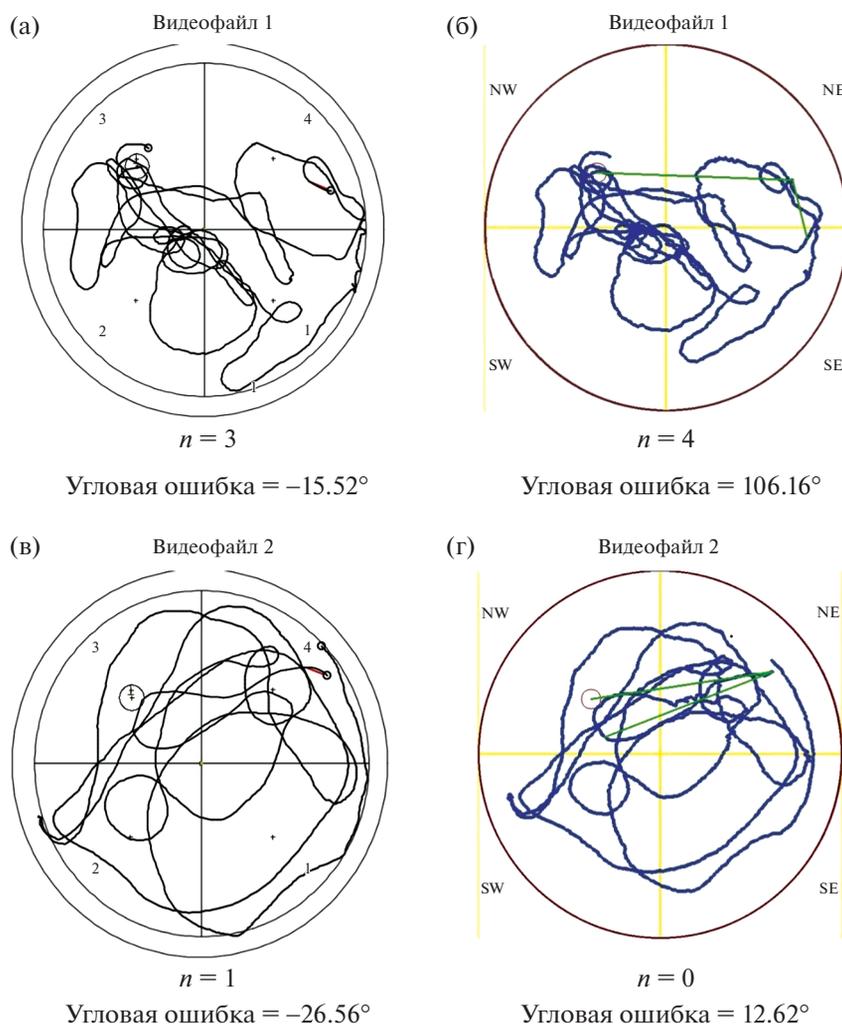


Рис. 4. Траектории движения двух из подопытных мышей (рис. 1 (а, б) – видеофайл 1; рис. 1 (в, г) – видеофайл 2) в тестовый день, детектированные двумя программами (VideoMot – рис. 1 (а, в); Minorontikos – рис. 1 (б, г)). Траектории наложены на контур детектируемой зоны и зоны интереса, где ранее при обучении находилась платформа, также присутствует обозначение квадрантов бассейна (VideoMot – 1, 2, 3, 4; Minorontikos – NW, SW, SE, NE). n – количество пересечений зоны интереса, рассчитанное программами.

Fig. 4. Movement trajectories from two of the experimental mice (fig. 1 (а, б) – video 1; fig. 1 (в, г) – video 2) on the test day, detected by two programs (VideoMot – fig. 1 (а, в); Minorontikos – fig. 1 (б, г)). The trajectories are superimposed on the detection zone contour and the zone of interest, where the platform was previously during training, there is also the designation of the pool quadrants (VideoMot – 1, 2, 3, 4; Minorontikos – NW, SW, SE, NE). n is the number of zone of interest crossings, calculated by the programs.

лена точностью выбора зоны интереса. В Minorontikos, как и в VideoMot, есть возможность использовать ранее сохраненную зону интереса из других файлов (видео, снятых в обучающих сессиях), которое до этого было выбрано пользователем вручную. А значит, положение выделенной зоны зависит только от человека, использующего программу.

При использовании коммерческих программ и нашего программного продукта выявилось одно интересное отличие, которое,

на наш взгляд, является плюсом Minorontikos. Это автоматический отсчет времени начала движения испытуемого грызуна и автоматическое обрезание трека заданным пользователем временным интервалом. При обработке видеофайлов данный подход был более удобен, чем ручная обрезка в коммерческих программах. Кроме того, VideoMot и EthoVision являются универсальными трекинговыми программами для обработки большого набора поведенческих тестов, поэтому их интерфейс

очень большой и сильно перегружен, и требует достаточного времени, чтобы разобраться в их функционале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье для автоматизации тестирования MWM были рассмотрены различные методы, которые объединены нами в один инструмент, в отличие от существующих коммерческих и некоммерческих инструментов – открытый и автономный, и создана уникальная программа для трассировки движения мышей и обработки полученных данных. С ее помощью мы получили корректные данные о траектории движения мыши во время процедуры проведения поведенческого теста, а также сравнили их с результатами работы двух самых популярных иностранных коммерческих продуктов: VideoMot и EthoVision. Сейчас наша программа Minorontikos находится в активной стадии разработки, многие возможности еще не реализованы, но полученные в данном исследовании результаты позволяют нам сделать вывод, что имеющиеся уже интерфейс и функционал ничем не уступают популярным коммерческим продуктам.

Публикация подготовлена при поддержке Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого в рамках программы повышения конкурентоспособности 5-100 (разработка и создание программы Minorontikos) и за счет гранта Российского научного фонда (проект № 20-65-46004) (сравнение Minorontikos с коммерческими продуктами), работа Е. В. Ефимовой выполнялась за счет финансирования СПбГУ ID: 51143531.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abe S.S.K.* Topological structural analysis of digitized binary images by border following. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*. 1985; 30 (1): 32–46.
- Brandeis R., Brandys Y., Yehuda S.* The use of the Morris Water Maze in the study of memory and learning. *Int J Neurosci*. 1989 Sep; 48 (1–2): 29–69.
- Bromley-Brits K., Deng Y., Song W.* Morris water maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *J Vis Exp*. 2011 Jul 20 (53).
- Bryan K.J., Lee H., Perry G., Smith M.A., Casadesus G.* Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: Behavioral Testing and Considerations. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (editor: *Buccafusco JJ*). 2 edition. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL): 2009.
- Crawley J.N.* Behavioral phenotyping strategies for mutant mice. *Neuron*. 2008 Mar 27; 57(6): 809–818.
- D'Hooge R., De Deyn P.P.* Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Aug; 36 (1): 60–90.
- Edwards S.R., Hamlin A.S., Marks N., Coulson E.J., Smith M.T.* Comparative studies using the Morris water maze to assess spatial memory deficits in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014 Oct; 41 (10): 798–806.
- Gallagher M., Rapp P.R.* The use of animal models to study the effects of aging on cognition. *Annu Rev Psychol*. 1997; 48: 339–370.
- Ge M., Zhang Y., Hao Q., Zhao Y., Dong B.* Effects of mesenchymal stem cells transplantation on cognitive deficits in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2018 Jul; 8(7): e00982.
- Hsiao K., Chapman P., Nilsen S., Eckman C., Harigaya Y., Younkin S., Yang F., Cole G.* Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996 Oct 4; 274 (5284): 99–102.
- Khotskin N.V., Kulikov V.A., Zavyalov E.L., Fursenko D.V., Kulikov A.V.* Conducting and automating Morris water maze test under SPF conditions. *Russ. J. Genet. Appl. Res*. 2016; 6: 394–399.
- Maei H.R., Zaslavsky K., Teixeira C.M., Frankland P.W.* What is the Most Sensitive Measure of Water Maze Probe Test Performance? *Front Integr Neurosci*. 2009. 3: 4.
- Morgan D.* Water Maze Tasks in Mice: Special Reference to Alzheimer's Transgenic Mice. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (editor: *Buccafusco JJ*). 2 edition. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL): 2009.
- Morris R.G.M.* Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*. 1981. 12 (2): 239–260.
- Morris R.G.M.* Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat *Journal of Neuroscience Methods*. 1984; 11 (1): 47–60.
- Morris R.G.M.* Morris water maze. *Scholarpedia*. 2008. p. 6315.
- Noldus L.P., Spink A.J., Tegelenbosch R.A.* EthoVision: a versatile video tracking system for automation of behavioral experiments. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 2001 Aug; 33 (3): 398–414.
- Nunn J.A., LePeillet E., Netto C.A., Hodges H., Gray J.A., Meldrum B.S.* Global ischaemia: hippocampal pathology and spatial deficits in the water maze. *Behav Brain Res*. 1994 May 30; 62 (1): 41–54.
- Rakos D.* Efficient Gaussian blur with linear sampling. <https://tinyurl.com/398mgyj>: RasterGrid Blogosphere; 2010.
- Saho K.* Kalman Filter for Moving Object Tracking: Performance Analysis and Filter Design. *Kalman Filters – Theory for Advanced Applications*. 2018.

- Shariatpanahi M., Khodaghali F., Ashabi G., Bonakdar Yazdi B., Hassani S., Azami K., Abdollahi M., Noorbakhsh F., Taghizadeh G., Sharifzadeh M.* The involvement of protein kinase G inhibitor in regulation of apoptosis and autophagy markers in spatial memory deficit induced by Abeta. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016 Aug; 30(4): 364–375.
- Spink A.J., Tegelenbosch R.A., Buma M.O., Noldus L.P.* The EthoVision video tracking system—a tool for behavioral phenotyping of transgenic mice. *Physiol Behav.* 2001 Aug; 73(5): 731–744.
- Tomas Pereira I., Burwell R.D.* Using the spatial learning index to evaluate performance on the water maze. *Behav Neurosci.* 2015 Aug; 129 (4): 533–539.
- Wu M.N., Zhou L.W., Wang Z.J., Han W.N., Zhang J., Liu X.J., Tong J.Q., Qi J.S.* Colivelin ameliorates amyloid beta peptide-induced impairments in spatial memory, synaptic plasticity, and calcium homeostasis in rats. *Hippocampus.* 2015 Mar; 25 (3): 363–372.
- Zivkovic Z.* Improved adaptive Gaussian mixture model for background subtraction. *Proceedings of the 17th International Conference on Pattern Recognition, ICPR 2004.* Cambridge 2004. P. 28–31.
- Zivkovic Z., vd Heijden F.* Efficient adaptive density estimation per image pixel for the task of background subtraction. *Pattern recognition letters.* 2006; 27 (7): 773–780.

AUTOMATIC ANALYSIS OF THE “MORRIS WATER MAZE” BEHAVIORAL TEST DATA

**D. P. Chernyuk^{a,*,§}, A. G. Zorin^{b,§}, K. Z. Derevtsova^a, E. V. Efimova^c, V. A. Prikhodko^d, Y. I. Sysoev^{d,e},
O. L. Vlasova^a, M. V. Bolsunovskaia^b, and I. B. Bezprozvanny^{a,f,##}**

^a *Laboratory of molecular neurodegeneration, Peter the Great St. Petersburg polytechnic university, St. Petersburg, Russia*

^b *Laboratory “Industrial Systems for Streaming Data Processing”, CNTI, Peter the Great St. Petersburg polytechnic university, St. Petersburg, Russia*

^c *Laboratory of Neuroscience and Molecular Pharmacology, Institute of Translational Biomedicine, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^d *Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg, Russia*

^e *Laboratory of Neuroprosthetics, Institute of Translational Biomedicine, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^f *Department of physiology, university of Texas southwestern medical center, Dallas, TX, USA*

^{*}*e-mail: dashachernuk@gmail.com*

^{##}*e-mail: mnlabspb@gmail.com*

The Morris water maze behavioral test is a universal method for testing cognitive functions in experimental rodents, and it is especially effective in detecting deviations in memory functions and learning, which makes it indispensable in the study of neurodegenerative diseases and testing potential therapeutic agents aimed at improving cognitive function. However, despite the wide range of possible applications, data analysis makes the use of this test quite labor intensive. Currently, automated tracking and analysis programs are used to analyze rodent movements. But all known quality programs are the property of foreign commercial companies and expensive. Thus, our goal was to develop and create an available quality product, which will allow Russian scientist to carry out research using various options of the “Morris water maze”. In this article, we describe in detail creation of new software that we called Minopontikos. We also compared performance of Minopontikos with two widely used commercial packages: VideoMot and EthoVision. We established that Minopontikos was able to quickly and accurately detect the trajectory of animal moving in the water and to provide parameters for evaluating the cognitive functions of memory and learning. Overall performance of Minopontikos was comparable to commercial packages.

Keywords: mouse, behavior, Morris water maze, behavioral test, automated analysis, tracking

[§] These authors contributed equally to this work.

ИНФОРМАЦИЯ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

“Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова” публикует экспериментальные, теоретические и обзорные статьи по нейрофизиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности человека и животных на русском и английском языках, ранее нигде не опубликованные.

В рубрике журнала “Краткие сообщения” публикуются короткие (*до 10 страниц, включая список литературы и рисунки*) статьи *приоритетного характера*; после положительной оценки двумя рецензентами и утверждения главным редактором и редколлегией журнала эти статьи будут иметь преимущество по срокам опубликования.

В журнале имеются разделы: краткие сообщения; обзоры, теоретические и дискуссионные статьи; физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека; физиологические механизмы поведения животных (восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память); экспериментальная патология высшей нервной деятельности; нейробиофотоника и нейрогенетика; клеточная нейрофизиология; нейрофилософия; методика.

По решению редколлегии журнала статьи, не имеющие цитирования (из истории науки; хроника; рецензии; информация), размещаются только на сайте журнала.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статьи принимаются в редакции журнала: 117485 Москва, ул. Бутлерова 5а, комн. 320, тел. (495)334-84-19, e-mail: zhvnd@yahoo.com, zhvndpavlov@gmail.com

При первичном представлении рукописи следует предоставить бумажный вариант (2 экземпляра текста статьи и иллюстраций), электронную версию на любом носителе (см. раздел “Электронная версия”), направление от института и заключение экспертной комиссии, договор о передаче авторского права (<http://www.sciencejournals.ru/journal/jourvnd/>) (также можно присылать в электронном виде с обязательной электронной подписью, можно сканировать документ). Первый экзем-

пляр рукописи должен быть завизирован руководителем лаборатории, отдела или кафедры учреждения, в котором была выполнена работа.

Отклоненные статьи авторам не возвращаются.

Авторы могут назвать четырех потенциальных рецензентов статьи (ФИО, место работы, контактный телефон и e-mail). Редакция оставляет за собой право обратиться к указанным или иным рецензентам.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

1. Объем рукописей

◦ **Краткие сообщения** — не должны превышать 10 страниц, включая рисунки или таблицы (не больше трех), резюме на русском и английском языках и список литературы.

◦ **Экспериментальные работы** — до 30 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках, список литературы, а также до 6 рисунков или таблиц.

◦ **Обзорные и теоретические статьи** — до 60 страниц текста включая резюме на русском и английском языках, список литературы, 3 рисунка и таблицы.

2. Текст

Текст печатается *через полтора интервала; верхнее, нижнее и левое поля должны быть не менее 2.5 см; правое поле текста можно не выравнивать. Шрифт Times New Roman 14*, нумерация страниц дается вверху, в центре. Начало статьи оформляется по образцу: УДК в левом верхнем углу страницы, название статьи, авторы (инициалы перед фамилией), полное название учреждений, в которых выполнялась работа, адрес электронной почты, дата поступления и дата принятия в печать (приводится после окончательного принятия статьи). Например:

УДК 612.821.6

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

© 2021 г. А. А. Иванов, А. Б. Петров

Кафедра физиологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, e-mail.....

Поступила в редакцию (дата)

После доработки (дата)

Принята в печать (дата)

Далее следует **краткая аннотация** (не более 1/2 страницы) и ключевые слова (не более 10). Аннотация и ключевые слова на **английском языке** ставятся в конце текста, после списка литературы. *Не рекомендуется вводить в аннотацию нестандартные аббревиатуры и ссылки на литературу.*

В начале статьи следует привести обоснование и **четко сформулировать задачу работы**, затем выделить разделы: **методика** (где следует указать, кто и руководствуясь какими правилами утвердил протоколы работы с животными, наличие оснований для работы на человеке), **результаты исследований, обсуждение результатов и заключение** или **выводы**.

В статьях, публикуемых ЖВНД, обязательна **статистическая обработка** полученных результатов. В разделе МЕТОДИКА должно присутствовать описание статистических методов, а также должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

Если работа поддержана грантами, после заключения следует привести расшифрованное название фонда и № проекта.

3. Список литературы

Список литературы должен *начинаться с новой страницы* и включать *только опубликованные работы*, процитированные в тексте. Ссылки на работы в тексте в соответствии со списком, начиная с 2021 года, даются в круглых скобках (Фамилия, год). Например, (Иванов, 1987), (Иванов, Петров, 1993), три и более трех авторов (Иванов и др., 1995), (Roger et al., 1985).

В список литературы следует включать работы в алфавитном порядке, сначала на русском языке, затем на иностранных. Следует привести фамилии *всех авторов*, название статьи, название журнала, год, том, первую и последнюю страницы; или название книги, город, издательство, год, число страниц.

Список идет без нумерации. Фамилия первого автора должна быть расположена слева без отступа, а вторые и следующие строки вы-

ровнены по первой букве фамилии первого автора.

Например:

Иванов И.М., Петров П.П. Векторное кодирование и нейронные карты. Журн. высш. нерв. деят. 1993. 43 (5): 102–110.

Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. 269 с.

Olds J. Mechanisms of instrumental conditioning. EEG a. Clin. Neurophysiol. 1963. 24: 219–225.

Roger D. Operant control of evoked potentials. Self-regulation of the Brain and Behavior. Ed. Elbert T.H. Berlin: Springer-Verlag, 1984. 180–195 pp.

Если статья была опубликована в нашем журнале, а затем переведена и опубликована в “Neuroscience and Behavioral Physiology”, цитировать ее следует по первой публикации в “Журнале высшей нервной деятельности”.

Цитировать Журнал высшей нервной деятельности в статьях на английском языке нужно следующим образом:

Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. 2000. V. 50. № 3. P. 25–30.

Важные требования

1) не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, то есть опубликованной за 5 последние лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией);

2) самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

Таблицы

Таблицы даются *каждая на отдельном листе*. Заголовок таблицы дается на русском и английском языках.

Иллюстрации

Рисунки даются *на отдельных листах*. В тексте статьи, на полях должно быть указано, где именно следует поместить рисунок. На рисунках размер букв и цифр должен быть не меньше 3 мм, шрифт Arial. Подписи (максимально краткие) даются на русском и английском языках на отдельных листах.

Если рисунок был опубликован ранее, необходимо *письменное разрешение от владельца права на его публикацию*.

Электронная версия

При первичном представлении статьи электронная версия может быть представлена на любом электронном носителе или прислана по электронной почте (zhvnd@yahoo.com, zhvndpavlov@gmail.com).

Окончательная версия принятой в печать работы должна быть подана на любом электронном носителе (CD, DVD, USB, flash card, формат rtf, Word, IBM) или прислана по электронной почте одновременно с идентичной бумажной копией (1 экз. текста и рисунков). В состав электронной версии должны входить:

° файл, содержащий текст статьи (в формате Microsoft Word for Windows, шрифт *Times New Roman*, размер шрифта – 14;

° файл(ы), содержащие иллюстрации *в одном из следующих форматов*: MS Excel, MS Word, PowerPoint, jpg, tif, bmp.

В случае необходимости внести изменения в статью в соответствии с замечаниями рецензентов и требованиями редакции автор должен вернуть статью *в течение двух месяцев*, иначе статья считается поступившей вновь.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ, Т. 70, 2020 г.

DOI: 10.31857/S0044467720060118

<i>Kurgansky A.V., Lomakin D.I., Machinskaya R.I.</i> Resting-state networks in adolescents with poor behavior regulation. An analysis of effective cortical connectivity in EEG source space	6	723
<i>Sabahi Mohammadmahdi, Ahmadi Sara Ami, Haddadi Rasool.</i> The effect of chronic administration of buspirone, 8-OHDPAT and different doses of fluoxetine on haloperidol induced extrapyramidal disorders and general locomotor activity in male rats	4	473
<i>Valeeva G., Rychkova V., Vinokurova D., Nasretidinov A., Khazipov R.</i> Early sharp wave synchronization along the septo-temporal axis of the neonatal rat hippocampus	3	341
<i>Аникаев А.Е., Чалян В.Г., Мейшвили Н.В.</i> Исследование обучения навыкам разной степени сложности у павианов гамадрилов (<i>Papio hamadryas</i>)	1	71
<i>Бабенко В.В., Явна Д.В., Родионов Е.Г.</i> Вклад различных пространственных модуляций градиентов яркости в управление зрительным вниманием	2	182
<i>Белалов В.В., Базанова О.М., Михайлова А.А., Дягилева Ю.О., Павленко В.Б.</i> Реактивность мю-ритма ЭЭГ при восприятии речи у детей в возрасте от двух до трех с половиной лет: влияние условий воспитания	2	193
<i>Бойцова Ю.А., Старченко М.Г.</i> Потенциалы, связанные с событиями при выполнении теста Go/NoGo в подгруппах испытуемых с разным уровнем выраженности вербальной креативности	5	609
<i>Болдырева Г.Н., Ярец М.Ю., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Купцова С.В., Челябинна-Постникова М.В., Машеров Е.Л., Куликов М.А., Смирнов А.С., Пронин И.Н.</i> Особенности фМРТ-реакций мозга при двигательных нагрузках у пациентов с легким посттравматическим гемипарезом	5	579
<i>Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Григорьян Г.А.</i> Половые различия в оборонительном поведении взрослых крыс в ответ на ранний нейровоспалительный стресс	2	259
<i>Варламов А.А., Скороходов И.В., Портнова Г.В.</i> Сенсорный гейтинг и сенсорная фасилитация: перспективная парадигма для изучения нарушений непроизвольного внимания	5	590

<i>Васильева Л.Н., Бондарь И.В.</i> Долговременная стабильная регистрация импульсной активности одиночных нейронов в миндалине бодрствующих кроликов	4	528
<i>Виноградова Е.П., Полякова Н.В., Станкевич Л.Н., Александров А.А.</i> Влияние агониста TAAR5 α -neta на поведение мышей линии C57BL/6	1	62
<i>Ганин И.П., Ким С.А., Либуркина С.П., Галкина Н.В., Лужин А.О., Майорова Л.А., Малюкова Н.Г., Шкловский В.М., Каплан А.Я.</i> Набор текста пациентами с постинсультной афазией в комплексе “Нейрочат” на основе технологии интерфейсов мозг-компьютер на волне P300	4	435
<i>Гедзун В.Р., Свинов М.М., Сарычева Н.Ю., Шлапакова П.С., Довбнюк К.О., Дубынин В.А.</i> Влияние пренатального и раннего постнатального введения вальпроата на поведение и цитологические характеристики крыс линии Wistar	5	682
<i>Герасимов Е.И., Ерофеев А.И., Пушкарева С.А., Баринов Д.С., Болсуновская М.В., Ян Сянюй, Ян Хаюю, Чжоу Чэнбинь, Власова О.Л., Ли Вэйду, Безпрозванный И.Б.</i> Миниатюрный флуоресцентный микроскоп: история, применение, обработка данных	6	852
<i>Добрушина О.Р., Добрынина Л.А., Арина Г.А., Кремнева Е.И., Суслина А.Д., Губанова М.В., Белопасова А.В., Солодчик П.О., Уразильдеева Г.Р., Кротенкова М.В.</i> Взаимосвязь интероцептивного восприятия и эмоционального интеллекта: функциональное нейровизуализационное исследование	2	206
<i>Добрякова Ю.В., Зайченко М.И., Большаков А.П., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В., Маркевич В.А.</i> Зависимость поведенческих эффектов иммунотоксина 192-IgG-сапорина от способа введения	6	783
<i>Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т.</i> Нейронносетевой аспект проявления и коррекции депрессивных расстройств	1	3
<i>Ермакова Ю.Г., Роцин М.В., Ланин А.А., Балабан П.М., Желтиков А.М., Белоусов В.В., Никитин Е.С.</i> Термогенетика как новое направление контроля активности нейронной сети	1	133
<i>Журавлева З.Н.</i> Сравнение трехчастной организации синаптических окончаний в интраокулярных септальных трансплантатах и в септальной области мозга	3	375
<i>Зайченко М.И., Закиров Ф.Х., Маркевич В.А., Григорьян Г.А.</i> МК-801 нарушает реконсолидацию “новой” памяти и влияет на “старую” память при инструментальном пищевом поведении в 8-рукавном радиальном лабиринте у крыс	6	770
<i>Зайченко М.И., Мержанова Г.Х., Григорьян Г.А.</i> Способности к различению видимых сигналов в водном лабиринте Морриса у высоко- и низкоимпульсивных крыс	2	231

<i>Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А.</i> Роль глюкокортикоидных гормонов в стресс-протективных эффектах гипоксического посткондиционирования в моделях депрессии и посттравматического стрессового расстройства у крыс	6	825
<i>Ивашкина О.И., Торопова К.А., Рощина М.А., Анохин К.В.</i> Формирование и извлечение ассоциативной памяти на комплексный сигнал у мышей: специфическое участие нейронов области CA1 гиппокампа	3	326
<i>Казанович Я.Б.</i> Нейросетевая модель распознавания известности числовых последовательностей	3	383
<i>Князев Г.Г., Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Величковский Б.М.</i> Эффект инкубации и активность сетей покоя	5	601
<i>Князев Г.Г., Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Левин Е.А.</i> ЭЭГ-корреляты активности дефолт-системы при обработке социально значимой информации	2	174
<i>Князев Г.Г., Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Левин Е.А., Рудыч П.Д.</i> Анализ активности мозга по данным функциональной МРТ при эмоциональной оценке себя и других людей	1	31
<i>Комольцев И.Г., Волкова А.А., Левшина И.П., Новикова М.Р., Гуляева Н.В.</i> Отдаленные последствия черепно-мозговой травмы у крыс: морфологическое, поведенческое и электрофизиологическое исследование	4	500
<i>Котов С.В., Романова М.В., Кондур А.А., Бирюкова Е.В., Фролов А.А., Турбина Л.Г., Исакова Е.В., Зайцева Е.В.</i> Реорганизация биоэлектрической активности неокортекса после инсульта в результате реабилитации с использованием интерфейса “мозг-компьютер”, управляющего экзоскелетом кисти	2	217
<i>Кудряшова И.В.</i> Пресинаптическая LTP в условиях блокады NMDA2B-рецепторов	1	115
<i>Купцов П.А., Плескачева М.Г., Анохин К.В.</i> Размер исследуемого пространства по-разному отражается в активности различных субрегионов гиппокампа вдоль его септотемпоральной оси	6	763
<i>Курганская М.Е., Бобров П.Д., Фролов А.А., Семенова Е.И.</i> Кортикомышечное взаимодействие при реальном и воображаемом движении кисти руки	6	738
<i>Курко О.Д., Иноземцева Л.С., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Марков Д.Д., Хухарева Д.Д., Левицкая Н.Г., Гривенников И.А., Долотов О.В.</i> Эффекты хронического непредсказуемого стресса и острой низкодозовой эндотоксемии у крыс Wistar Han и Sprague Dawley	1	86
<i>Ларионова Е.В., Ребрейкина А.Б.</i> Вызванные изменения тета- и альфа-активности при выполнении теста Струпа у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды	2	163

<i>Лебедева Н.Н., Буркитбаев С.Е., Каримова Е.Д.</i> Активация зеркальной системы мозга зависит от способа предъявления стимулов: непосредственно экспериментатором или как видеоролик	4	460
<i>Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д.</i> Устойчивость паттернов ЭЭГ человека в различных задачах: проблема аутентификации личности	1	40
<i>Мальков А.Е., Шевкова Л.В., Латышкова А.А., Кичигина В.Ф.</i> Ритмическая активность гиппокампа и энторинальной коры нарушается на модели каинатной нейротоксичности у крыс в свободном поведении	3	394
<i>Махин С.А., Кайда А.И., Эйсмонт Е.В., Павленко В.Б.</i> Реактивность зеркальной системы мозга и уровень интеллекта у детей школьного возраста	5	635
<i>Михайлова А.А., Орехова Л.С., Дягилева Ю.О., Мухтаримова Т.И., Павленко В.Б.</i> Реактивность мю-ритма ЭЭГ при наблюдении и выполнении действий у детей раннего возраста, имеющих разный уровень развития рецептивной речи	3	422
<i>Муровец В.О., Александров А.А.</i> Особенности влияния мемантина на обучение крыс в водном тесте Морриса	1	50
<i>Мухин В.Н., Боровец И.Р., Сизов В.В., Павлов К.И., Клименко В.М.</i> β -амилоид и литий влияют на величину фазических выбросов дофамина в оболочке прилежащего ядра	4	488
<i>Мысин И.Е.</i> Механизмы гиппокампального тета-ритма	3	291
<i>Мысин И.Е.</i> Функции гиппокампального тета-ритма	3	314
<i>Начарова М.А., Махин С.А., Павленко В.Б.</i> Локализация источников генерации альфа-ритма ЭЭГ во время наблюдения, выполнения и имитации инструментальных движений у испытуемых с разным уровнем интеллекта	4	446
<i>Недогреева О.А., Лазарева Н.А., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В.</i> Нарушения формирования памяти и развитие временного холинергического дефицита у мышей после удаления обонятельных луковиц	6	794
<i>Недогреева О.А., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В.</i> Удаление обонятельных луковиц у мышей приводит к изменениям эмоционального поведения	1	104
<i>Оленко Е.С., Киричук В.Ф., Кодочигова А.И., Юпатов В.Д., Фомина Е.В., Коновалова А.А.</i> Особенности состояния мозговой гемодинамики у молодых мужчин в зависимости от их когнитивной функции	1	25
<i>Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А.</i> Влияние рациона питания крыс во время беременности на поведение потомства после раннего провоспалительного стресса	6	807
<i>Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В.</i> Половые различия в тревожно-депрессивном и оборонительном поведении крыс Вистар	2	243

<i>Палихова Т.А.</i> Влияние монодиет с разным содержанием триптофана на окрас раковины, поведение и нейронную активность виноградной улитки	5	650
<i>Пивоваров А.С., Мурзина Г.Б., Васильева Н.В.</i> Влияния ноопепта и пирацетама на депрессию вызванного ацетилхолином тока в командных нейронах виноградной улитки	1	125
<i>Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д.</i> Байесовский параллельный факторный анализ для исследования связанных с событиями потенциалов	6	837
<i>Попов В.А.</i> Участие паннексинов-1 в механизме депривационной потенциации популяционных спайков нейронов поля СА1 гиппокампа крыс	3	360
<i>Самохина Е.И., Мальков А.Е., Самохин А.Н., Попова И.Ю.</i> Хроническое интрацеребровентрикулярное введение 2-дезоксид-Д-глюкозы вызывает морфологические нарушения дорсального гиппокампа по ростокаудальному направлению	3	411
<i>Семёнова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б.</i> Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных	2	147
<i>Сергин В.Я.</i> Автоотождествление и сенсорно-моторное повторение как физиологические механизмы сознания	5	696
<i>Сиваченко И.Б., Павлова М.Б., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Пантелеев С.С., Дюжикова Н.А., Любашина О.А.</i> Импульсная активность и нестабильность генома нейронов миндалевидного комплекса у крыс селектированных линий с контрастной возбудимостью нервной системы в нормальных и стрессовых условиях	5	655
<i>Славуцкая М.В., Лебедева И.С., Карелин С.А., Омельченко М.А.</i> Позитивные компоненты зрительных вызванных потенциалов в саккадической парадигме “Go/No Go” в норме и при ультравысоком риске шизофрении	1	12
<i>Субботина С.Н., Парфёнова А.А., Юдин М.А., Быкова А.Ф.</i> Сравнительный анализ информативности методов оценки полового поведения самцов крыс	2	277
<i>Тимофеева О.П., Гвоздева А.П., Боброва Е.В., Андреева И.Г.</i> Постуральные колебания у людей с разным когнитивным стилем при ожидании слуховой информации о движении	6	752
<i>Торопова К.А., Ивашкина О.И., Иванова А.А., Коновалова Е.В., Долгов О.Н., Анохин К.В.</i> Долговременные изменения спонтанного поведения и экспрессии с-Fos в мозге мышей в состоянии покоя в модели посттравматического стрессового расстройства	5	668
<i>Феофан игумен.</i> Потенциальное решение “трудной проблемы” сознания	4	543

<i>Хухарева Д.Д., Гусева К.Д., Суханова Ю.А., Себенцова Е.А., Левецкая Н.Г.</i> Физиологические эффекты острой неонатальной нормобарической гипоксии у мышей линии С57BL/6	4	515
<i>Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И.</i> Ритмическая активность мозга человека, связанная с движением звуковых стимулов	5	616
<i>Шумкова В.В., Ситдикова В.Р., Сучков Д.С., Минлебаев М.Г.</i> Возрастные изменения ранних острых волн в гиппокампе новорожденных крыс	3	351