

На правах рукописи

Ларионова Екатерина Владимировна

**Психофизиологические показатели при выполнении заданий на внимание
и память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Лаборатории высшей нервной деятельности человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН».

Научный руководитель: **Гарах Жанна Валерьевна**,
к.б.н., старший научный сотрудник Лаборатории
высшей нервной деятельности человека
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт Высшей Нервной
Деятельности и Нейрофизиологии РАН»

Официальные оппоненты: **Киренская Анна Валерьевна**,
д.б.н., руководитель лаборатории клинической
нейрофизиологии Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии имени В.П.
Сербского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Чернышев Борис Владимирович,
к.б.н., доцент, доцент кафедры высшей нервной
деятельности биологического факультета
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «**Научный центр
психического здоровья**»

Защита состоится **27 января 2021 г., в 14.00** на заседании Диссертационного
совета Д 002.044.02 при Институте Высшей Нервной Деятельности и
Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального
государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной
Деятельности и Нейрофизиологии РАН», а также на сайте: <https://ihna.ru>

Автореферат разослан «_____» 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.б.н. Иерусалимский В.Н.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Употребление каннабиноидов становится всё более распространенным в современном мире, с этим связан рост научного и медицинского интереса к проблеме последствий употребления этого наркотика для человеческого организма, в особенности для центральной нервной системы. Согласно Всемирному докладу ООН о наркотиках 2018 года в 2016 году каннабис стал наиболее распространенным наркотиком (UNODC, 2018), с 2006 по 2016 год число лиц, употребляющих каннабиноиды, выросло примерно на 16% и продолжает расти. В России доля пациентов с зависимостью от каннабиноидов с 2012 по 2016 г. в общем числе пациентов увеличилась с 9.7% до 17.7% (Киржанова и др., 2017).

Тетрагидроканнабинол (ТГК, дельта-9-тетрагидроканнабинол), один из основных каннабиноидов, воздействует на специфические рецепторы, которые широко представлены в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке, хвостатом ядре полосатого тела, ретикулярной части черной субстанции, что объясняет влияние на процессы мышления, памяти, восприятие боли, координацию движений (Hall, Solowij, 1998; Levar et al., 2018). ТГК в первую очередь определяет эффекты в когнитивной сфере и наркотический потенциал (эффект привыкания) каннабиса (Crean et al., 2011). При острой интоксикации чаще всего отмечают нарушения внимания и памяти, которые часто сохраняются и через несколько дней и даже недель после употребления (Solowij et al., 2002). Считается, что исполнительные функции восстанавливаются после прекращения употребления каннабиноидов (Pope et al., 2001), но появляются данные и о том, что нарушения других когнитивных функций сохраняются и после прекращения употребления каннабиноидов (Bolla et al., 2005). На основании существующих литературных данных можно предположить, что хроническое употребление каннабиса может привести к стойким, долговременным нарушениям внимания, памяти и психомоторных функций, которые могут сохраняться и после выведения ТГК из организма. Таким образом, *актуальность* настоящего исследования определяется нерешенностью до настоящего времени проблемы отсроченных последствий употребления каннабиноидов, а также небольшим числом исследований по данной теме.

Степень разработанности темы исследования. Основная часть исследований, показавших нарушения, связанные с исполнительными функциями (Hart et al., 2001; McDonald et al., 2003; Ranganathan, D'Souza, 2006) и памятью (Bossong et al., 2012; Morrison et al., 2009; Ranganathan, D'Souza, 2006; Theunissen et al., 2015), была направлена на изучение острых эффектов каннабиса, в то время как вопросы об отставленных эффектах и обратимости негативных последствий употребления остаются без ответа. Исследования посвящены в основном изучению компонента P300 вызванных потенциалов (Campanella et al., 2014; Hart et al., 2010), при этом другие компоненты менее изучены. В единичных работах отмечают сохранность ранних компонентов вызванных потенциалов (Skosnik et al., 2012), что, по мнению авторов, говорит о нарушениях исключительно поздних этапов переработки информации.

Цель настоящей работы: анализ психофизиологических показателей при выполнении задач на внимание и рабочую память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды и воздерживающихся на момент исследования от употребления наркотика более четырех месяцев.

Задачи:

1. Сравнительный анализ спектральных паттернов ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования у лиц, употреблявших каннабиноиды и у группы не употреблявших психоактивные вещества.
2. Сравнительный анализ топографии, амплитудных и временных характеристик компонентов вызванных потенциалов (P100, N170, P200, N200, P300), а также вызванных изменений ритмической активности в тета-, альфа-, бета- и гамма-диапазонах у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, и группы не употреблявших психоактивные вещества при предъявлении конгруэнтных и неконгруэнтных вербальных стимулов.
3. Сравнительный анализ топографии, амплитудных и временных характеристик компонентов вызванных потенциалов (P100, N170, P200 (P300) и позднего позитивного компонента (ППК)), а также вызванных изменений ритмической активности в тета-, альфа-, бета- и гамма-диапазонах у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, и группы не употреблявших психоактивные вещества при запоминании числовых рядов разной длины.

4. Сравнительный анализ межполушарных особенностей электрической активности в состоянии спокойного бодрствования, а также при предъявлении конгруэнтных и неконгруэнтных вербальных стимулов и при запоминании числовых рядов разной длины у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, и группы не употреблявших психоактивные вещества.

5. Сравнительный анализ поведенческих показателей при выполнении заданий на внимание и рабочую память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, и группы не употреблявших психоактивные вещества.

6. Сопоставление данных, полученных различными методами, и построение общей гипотетической модели переработки информации лицами, ранее употреблявшими каннабиноиды.

Гипотеза исследования: у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, изменения психофизиологических показателей при выполнении заданий на внимание и рабочую память выявляются даже спустя 4 месяца после прекращения употребления наркотика.

Научная новизна работы. Впервые проведен анализ паттернов ЭЭГ спокойного бодрствования, ранних и поздних компонентов вызванных потенциалов, а также синхронизации и десинхронизации в основных частотных диапазонах при выполнении заданий на внимание и рабочую память у испытуемых после длительного периода воздержания от употребления каннабиноидов (от четырех месяцев и более). Мы оценили не только фазосвязанные (вызванные потенциалы, ВП) ответы ЭЭГ, но и фазонезависимые (вызванные изменения ритмической активности, ВИРА), получив тем самым дополнительные сведения об организации когнитивных процессов. Особое внимание мы обращали на особенности межполушарной асимметрии в норме и у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, поскольку данный аспект ранее практически не исследовался. Впервые при исследовании отсроченных эффектов каннабиноидов на процессы внимания и памяти были получены данные об изменении ранних этапов переработки информации (снижение амплитуды компонента P100) и изменении ВИРА у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, а также о снижении роли левого полушария в процессах семантической обработки информации у этих испытуемых.

Теоретическое и практическое значение работы. Результаты исследования проясняют мозговые механизмы переработки информации у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, и воздерживающихся от употребления наркотика более четырех месяцев. Изучение психофизиологических показателей процессов внимания и памяти у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, позволит оценить долгосрочные эффекты употребления каннабиноидов и ответить на вопрос об обратимости негативных последствий со стороны когнитивной сферы, а также будет способствовать пониманию нейрофизиологических механизмов влияния каннабиноидов на мозг человека. Выявленные психофизиологические особенности могут иметь практическое применение при разработке коррекционных мероприятий, а также при устройстве на работу, требующую повышенного внимания, которое может быть нарушено у данной группы лиц. Понимание того, как влияет употребление каннабиноидов на когнитивные функции имеет важное значение и для клинической практики. Пациенты, которые регулярно употребляют каннабиноиды могут иметь нарушения, которые мешают им обратиться за медицинской помощью и достигнуть успешных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, изменяются преимущественно ранние этапы переработки информации. Амплитуда компонента P100 вызванных потенциалов может быть одним из информативных показателей употребления каннабиноидов.
2. Особенности амплитуды и топографии вызванной синхронизации/десинхронизации тета- и альфа-ритмов ЭЭГ при выполнении задач на внимание и рабочую память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, свидетельствуют об изменении у них по сравнению с нормой функциональной организации нейронных ансамблей.
3. Особенности межполушарной асимметрии компонента N170 вызванных потенциалов и десинхронизации альфа-ритма при восприятии вербальных стимулов, а также отсутствие интерферирующего эффекта в тесте Струпа у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, указывают на снижение роли левого полушария в процессах семантической обработки информации у этих испытуемых.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации доложены на XVII, XVIII, XIX научных школах-конференциях молодых ученых, ИВНД и НФ РАН, Москва (21-23 октября 2013 г., 29-30 октября 2014 г., 27-28 октября 2015 г.); Всероссийской молодежной конференции «Нейробиология интегративных функций мозга», Санкт-Петербург (12-14 ноября 2013 г.); на XVI Съезде психиатров России, Казань (23-26 сентября 2015 г.); на Седьмой международной конференции по когнитивной науке, Светлогорск, Россия (20-24 июня 2016 г.); на XXIII съезде физиологического общества им. И.П. Павлова, Воронеж, Россия (18-22 сентября 2017 г.); на Восьмой международной конференция по когнитивной науке, Светлогорск, Россия (18-21 октября 2018 г.). По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

В работе проведен анализ литературных данных по теме диссертации, выдвинута на их основании гипотеза исследования, эксперимент проведен с соблюдением правил регистрации психофизиологических показателей, данные обработаны с использованием статистических методов, всё это обуславливает **достоверность** диссертационного исследования.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы, списка сокращений и приложения. Основной текст диссертации изложен на 147 страницах, включает 33 таблицы и 32 рисунков. Список литературы состоит из 185 источников, включая 171 источник на английском языке.

Методология и методы. В данной работе мы провели комплексное исследование психофизиологических и поведенческих характеристик переработки информации при выполнении заданий на внимание и память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды. Экспериментальная группа: 28 мужчин; средний возраст 24.8 ± 3.4 лет; уровень образования 14.3 ± 1.6 лет. Испытуемые экспериментальной группы употребляли каннабиноиды (марихуану и/или гашиш) от полугода и более от одного до четырех раз в неделю, на момент исследования воздерживались от употребления более четырёх месяцев, что устанавливалось врачами-наркологами на основании наблюдений за испытуемыми и результатов анализов на наркотики. Стаж употребления наркотика в экспериментальной группе составлял около 5 ± 3.3 лет. Испытуемые

экспериментальной группы состояли на профилактическом учете в филиалах Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения Минздравсоцразвития в связи с употреблением каннабиноидов. Контрольная группа: 28 мужчин, не употреблявших каннабиноиды; средний возраст 24.5 ± 2.8 ; уровень образования 14.8 ± 1.4 .

Перед записью ЭЭГ испытуемые заполняли опросник BIS/BAS (БИС-БАС) (Carver, 1994), стандартизированный Князевым (Князев, 2007) для оценки мотивационных систем. Затем выполняли задание на обратный арифметический счёт (Рубинштейн, 2004): в течение двух минут вычитали в уме из 200 по 7, а по окончании называли полученный результат. Затем в течение двух минут на усилителе «Neuroscan Synamps» (США) от 29 хлорсеребряных электродов регистрировалась ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами и при выполнении заданий.

В качестве первого задания использовали тест Струпа с двумя типами стимулов: 100 конгруэнтных (слово «ЗЕЛЁНЫЙ», окрашенное в зелёный цвет; слово «КРАСНЫЙ», окрашенное в красный цвет) и 100 неконгруэнтных (слово «ЗЕЛЁНЫЙ», окрашенное в красный цвет; слово «КРАСНЫЙ», окрашенное в зелёный цвет). Испытуемые должны были с помощью нажатия кнопки мыши отвечать, в какой цвет окрашено слово. Стимулы предъявлялись в псевдослучайном порядке, время предъявления 200 мс, межстимульный интервал 1000-1300 мс.

В качестве второго задания использовали тест Стернберга, где стимулами были цифры, которые предъявлялись для запоминания последовательно по 4 (короткий ряд стимулов, всего 48 рядов) или по 6 (длинный ряд стимулов, всего 48 рядов). Время предъявления одиночных цифр 150 мс, межстимульный интервал 700 мс. После временной задержки в 2000 мс на 300 мс предъявлялось 2 цифры, одна из которых была в запоминаемом ряду, испытуемый должен был выбрать данную цифру с помощью нажатия кнопки мыши.

Усреднение ВП производили отдельно по каждому типу стимулов: конгруэнтные и неконгруэнтные в тесте Струпа; на стимулы, предъявляемые после короткого и после длинного ряда цифр, в тесте Стернберга. Для компонентов P100 и N170 определяли пиковую амплитуду, для более поздних компонентов (P200, N200, P300, P600) для каждого испытуемого определяли

среднюю амплитуду в каждом отведении в определенном для анализируемого компонента интервале. При анализе спектральной мощности фоновой ЭЭГ и ВИРА исследовали частотные диапазоны: тета1 (4-6 Гц), тета2 (6-8 Гц), альфа1 (8-9.5 Гц), альфа2 (9.5-11 Гц), альфа3 (11-13 Гц), бета1 (13-20 Гц), бета2 (20-30 Гц) и гамма1 (30-40 Гц). Для получения значений вызванных изменений ритмической активности ЭЭГ фильтровалась цифровыми фильтрами для выделения каждой из исследуемых полос частот, затем значения отфильтрованной ЭЭГ возводились в квадрат (для получения мощности) и усреднялись по группам в выбранных интервалах отдельно на каждый тип стимула. Полученные усредненные мощности нормировались на среднее значение мощности по базовому интервалу (300 мс до стимула) и переводились в децибелы.

Для анализа спектральной мощности фоновой ЭЭГ, ВП и ВИРА применяли дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA). Для определения значимости эффектов применяли поправку Гринхауса-Гейссера, для апостериорного анализа – критерий Фишера. Дополнительно анализировали межгрупповые различия и межполушарную асимметрию в каждой из групп. Для анализа поведенческих (процента ошибок и времени реакции) и данных опросников применяли U-критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. В экспериментальной группе исследовали корреляционные связи тех электрофизиологических показателей, по которым между группами наблюдались различия, с параметрами употребления каннабиноидов, использовали коэффициенты Спирмена (r -Spearman, r) и Гамма (Gamma, G). Для коррекции – поправку Бенъямини-Хохберга (1995).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Спектральная мощность ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования не отличалась между группами. Межгрупповые различия не достигали статистической значимости ни по одной из шкал в опроснике BIS/BAS (БИС-БАС) (Carver, 1994).

По показателю скорости счёта в задаче на обратный арифметический счет были обнаружены значимые различия между группами $U_{(25; 24)} = 198.00$; $p = 0.04$: количество выполняемых операций вычитания в минуту было больше у

контрольной группы. Тест Струпа: различия между группами по проценту ошибок не достигали статистической значимости. У контрольной группы время реакции на неконгруэнтные стимулы значимо превышало время реакции на конгруэнтные ($T = 70.5$, $p = 0.04$), то есть наблюдался эффект Струпа. У испытуемых, употреблявших каннабиноиды, значимых различий времени реакции на неконгруэнтные и конгруэнтные стимулы выявлено не было ($T = 87.5$, $p = 0.12$). Тест Стернберга: различия между группами по проценту ошибок не достигали статистической значимости. В каждой из групп наблюдались внутригрупповые различия на короткий и длинный ряд стимулов: процент ошибок (для контрольной группы $T=50$, $p=0.0008$; для экспериментальной группы $T=41.5$, $p=0.001$) и время реакции (для контрольной группы $T=8.5$, $p=0.00001$; для экспериментальной группы $T=24.5$, $p=0.00005$) на длинный ряд стимулов были больше, чем на короткий. Успешное выполнение некоторых задач может означать, что данная группа использует, отличные от контрольной группы стратегии выполнения этих задач.

Примеры усредненных вызванных потенциалов при выполнении модифицированного теста Струпа представлены на Рисунке 1. Основные результаты, полученные при исследовании вызванных потенциалов при выполнении теста Струпа, представлены в Таблице 1.

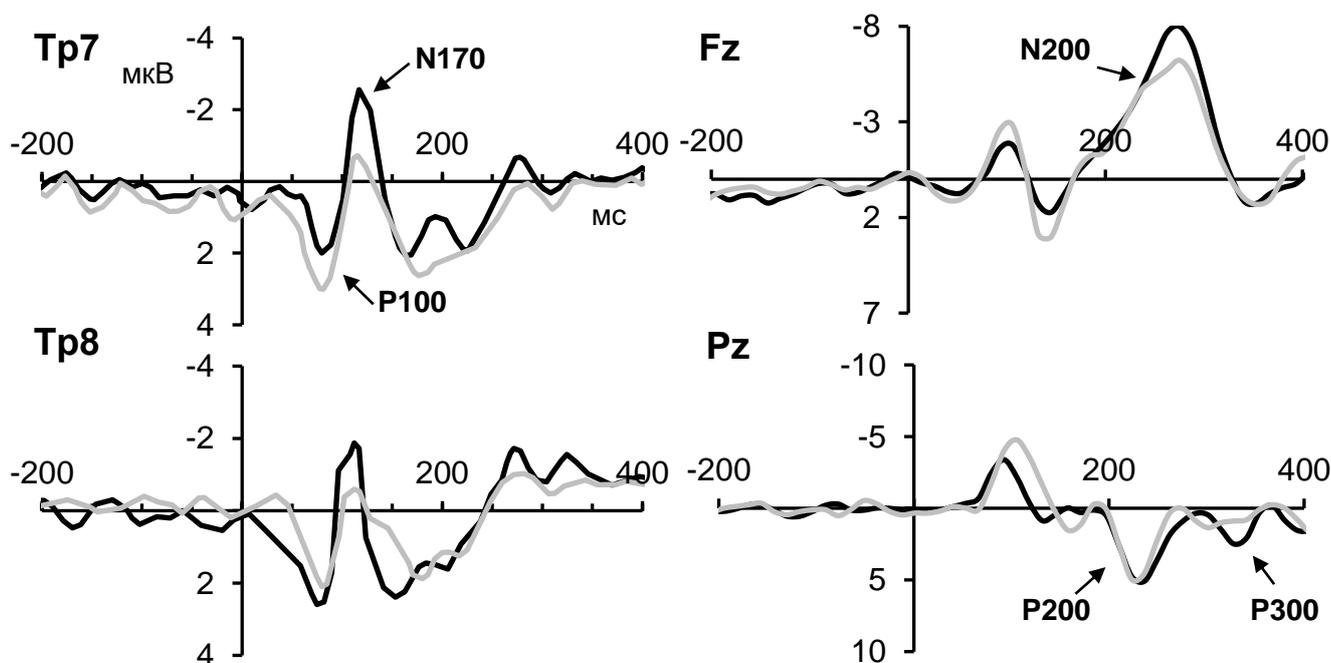


Рисунок 1. Усредненные ВП для отведений Tr7, Tr8, Fz, Pz для неконгруэнтных стимулов в тесте Струпа. Чёрная линия на графиках ВП – контрольная группа, серая линия – экспериментальная группа.

	межгрупповые эффекты	внутригрупповые эффекты	
	КГ vs ЭГ	КГ	ЭГ
Амплитуда P100	Отведения T5, T6, P3, P4, O1, O2, Tr7, Tr8: СТ x ГРУППА F (1, 50) = 4.74, p = 0.034; ЭЛ x ГРУППА F (3, 150) = 5.20, p = 0.005. - амплитуда у ЭГ была меньше по сравнению с КГ в височно-теменных областях правого полушария на оба типа стимулов, более выраженные различия наблюдались для неконгруэнтных стимулов.	Отведения T5, T6, P3, P4, O1, O2, Tr7, Tr8: СТ x ЭЛ F (3, 75) = 3.16, p = 0.038. - амплитуда на неконгруэнтные стимулы была больше по сравнению с конгруэнтными в височно-теменных областях левого полушария, а также теменных и затылочных областях правого полушария.	—
Амплитуда N170	—	Отведения T5, T6, P3, P4, O1, O2, Tr7, Tr8: ЭЛ x ПОЛУ F (3, 75) = 5.27, p=0.006. - асимметрия амплитуды: амплитуда компонента была больше в левой височно-теменной области по сравнению с правой.	—
Амплитуда N200	—	Отведения Fz, Fcz, Cz: СТ F (1, 25) = 7.01, p=0.014. Отведения F3, F4, C3, C4, Fc3, Fc4: ПОЛУ F (1, 25) = 6.93, p=0.014; ЭЛ x ПОЛУ F (2, 50) = 5.07, p=0.021. - асимметрия амплитуды: амплитуда компонента была больше в левой фронтально-центральной области по сравнению с правой; - амплитуда на неконгруэнтные стимулы была больше по сравнению с конгруэнтными во фронтально-центральной области.	Отведения F3, F4, C3, C4, Fc3, Fc4: ПОЛУ F (1, 25) = 8.89, p=0.006 - асимметрия амплитуды: амплитуда компонента была больше в левой фронтально-центральной области по сравнению с правой.

Таблица 1. Результаты RM ANOVA и апостериорного анализа. КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа. СТ – стимул, ЭЛ – электрод, ПОЛУ – полушарие.

Примеры усредненных вызванных потенциалов при выполнении модифицированного теста Стернберга представлены на Рисунке 2. Основные результаты, полученные при исследовании вызванных потенциалов при выполнении теста Стернберга, представлены в Таблице 2.

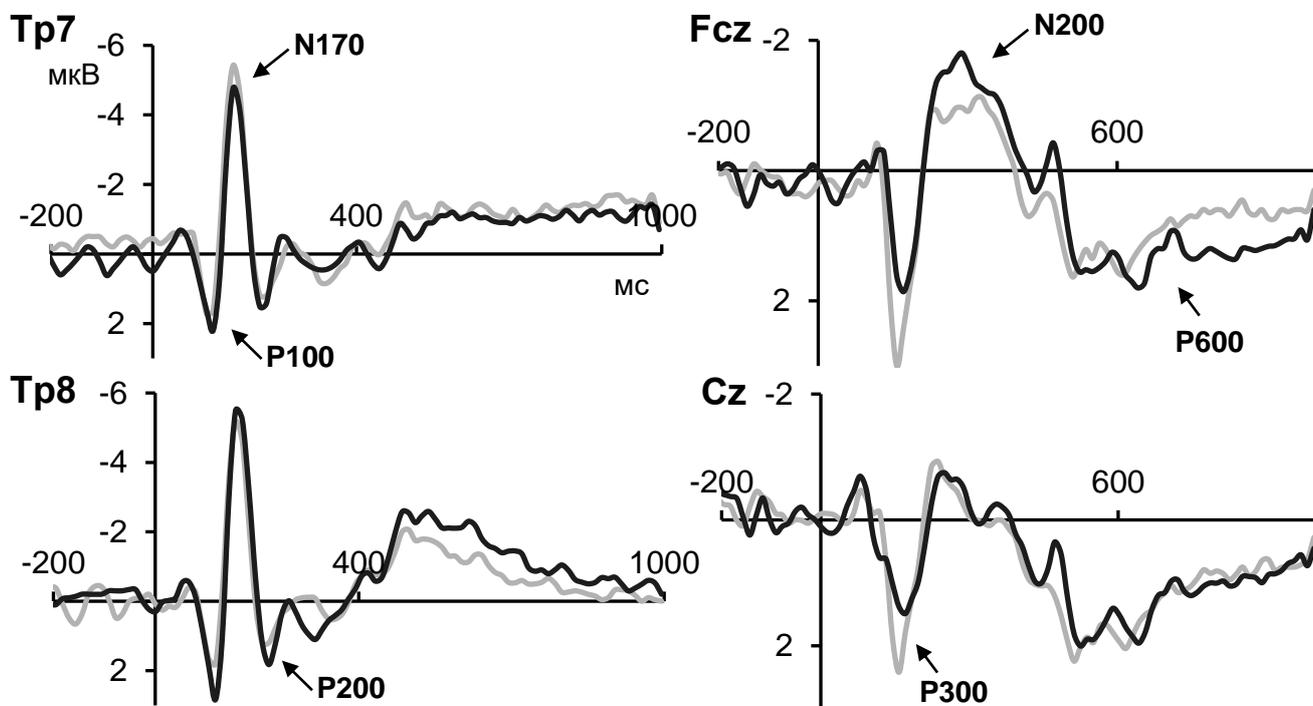


Рисунок 2. Усредненные ВП для отведений Tr7, Tr8, Fcz, Cz для короткого ряда стимулов в тесте Стернберга. Чёрная линия на графиках ВП – контрольная группа, серая линия – экспериментальная группа.

	межгрупповые эффекты	внутригрупповые эффекты	
	КГ vs ЭГ	КГ	ЭГ
Амплитуда P100	Отведения T5, T6, P3, P4, O1, O2, Tr7, Tr8: СТ x ПОЛУ x ГРУППА F (1, 53) = 4.34, p = 0.042. - амплитуда у ЭГ была меньше по сравнению с КГ на длинный ряд стимулов в правой теменной области.	–	–
Амплитуда P200	Отведения P3, P4, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: ГРУППА F (1, 53) = 4.29, p = 0.04; СТ x ГРУППА F (1, 53) = 4.66, p = 0.04. Отведения Cpz, Pz: ГРУППА F (1, 53) = 5.29, p = 0.03. - амплитуда у ЭГ была меньше по сравнению с КГ.	Отведения P3, P4, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ F (1, 26) = 6.29, p=0.019; ПОЛУ F (1, 26) = 5.03, p=0.03. Отведения Cpz, Pz: СТ F (1, 26) = 4.98, p=0.03. - амплитуда на длинный ряд стимулов была больше по сравнению с коротким в теменно-центральных областях; - правосторонняя асимметрия амплитуды на оба типа стимулов.	Отведения P3, P4, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ x ЭЛ F (2, 54) = 4.17, p=0.02; ЭЛ x ПОЛУ F (2, 54) = 4.01, p=0.03. - амплитуда на короткий ряд стимулов была больше по сравнению с длинным в теменно-височных областях; - правосторонняя асимметрия амплитуды на оба типа стимулов.

Таблица 2. Результаты RM ANOVA и апостериорного анализа. КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа. СТ – стимул, ЭЛ – электрод, ПОЛУ – полушарие.

	межгрупповые эффекты	внутригрупповые эффекты	
	КГ vs ЭГ	КГ	ЭГ
Амплитуда N200	Отведения <i>F3, F4, C3, C4, Fc3, Fc4</i> : ГРУППА F (1, 53) = 5.50, p = 0.02. - амплитуда у ЭГ была меньше по сравнению с КГ.	Отведения <i>F3, F4, C3, C4, Fc3, Fc4</i> : ПОЛУ F (1, 26) = 16.4, p=0.0004; ЭЛ x ПОЛУ F (2, 52) = 3.37, p=0.046; СТ x ЭЛ x ПОЛУ F (2, 52) = 4.56, p=0.023. Отведения <i>Fz, Fcz, Cz</i> : СТ x ЭЛ F (2, 52) = 4.35, p=0.02. - асимметрия амплитуды: амплитуда была больше в левой фронто-центральной области по сравнению с правой; - амплитуда на длинный ряд стимулов была больше по сравнению с коротким рядом стимулов во фронто-центральной области.	Отведения <i>F3, F4, C3, C4, Fc3, Fc4</i> : ПОЛУ F (1, 27) = 5.50, p=0.03; СТ x ЭЛ x ПОЛУ F (2, 54) = 4.51, p=0.03. - асимметрия амплитуды: амплитуда была больше в левой фронто-центральной области по сравнению с правой; - амплитуда на длинный ряд стимулов была больше по сравнению с коротким рядом стимулов во фронто-центральной области.
Амплитуда P300	Отведения <i>Срz, Pz</i> : ЭЛ x ГРУППА F (1, 53) = 4.50, p = 0.04. - амплитуда у ЭГ была меньше по сравнению с КГ.	Отведения <i>P3, P4, Ср3, Ср4, Тр7, Тр8</i> : ПОЛУ F (1, 26) = 10.29, p=0.004. Отведения <i>Срz, Pz</i> : СТ F (1, 26) = 15.40, p=0.001. - амплитуда на длинный ряд стимулов была больше по сравнению с коротким рядом в теменно-центральных областях; - правосторонняя асимметрия амплитуды компонента.	Отведения <i>P3, P4, Ср3, Ср4, Тр7, Тр8</i> : ЭЛ x ПОЛУ F (2, 54) = 3.25, p=0.049. Отведения <i>Срz, Pz</i> : СТ F (1, 27) = 5.42, p=0.03. - амплитуда на длинный ряд стимулов была больше по сравнению с коротким рядом в теменно-центральных областях; - правосторонняя асимметрия амплитуды компонента менее выражена, а на короткий ряд амплитуда в височно-теменной области была больше в левом полушарии по сравнению с правым.

Таблица 2 (продолжение). Результаты RM ANOVA и апостериорного анализа. КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа. СТ – стимул, ЭЛ – электрод, ПОЛУ – полушарие.

Сниженная по сравнению с контрольной группой амплитуда компонента P100 у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, наблюдалась в двух заданиях, более выраженные различия были на более сложные стимулы (неконгруэнтные в тесте Струпа, длинный ряд в тесте Стернберга). Компонент P100 связывают с первичной сенсорной обработкой физических параметров стимула (Heinze,

Mangun, 1995), но он также может быть связан с обработкой и более сложных параметров стимула (Debruille et al., 1998). В исследовании остаточных эффектов каннабиноидов было показано снижение амплитуды P100 у испытуемых, воздерживающихся от употребления наркотика более 8 часов по сравнению с группой не употреблявших наркотические вещества (Torrence et al., 2018). Мы полагаем, что снижение амплитуды компонента P100 является следствием употребления каннабиноидов и сохраняется в течение длительного времени воздержания от наркотика. Эту гипотезу отчасти подтверждают результаты корреляционного анализа: амплитуда P100 в височно-теменных областях правого полушария при выполнении тестов Струпа и Стернберга была связана с частотой употребления наркотика. Тест Струпа (N=20): тенденции к значимости корреляций частоты употребления наркотика со значениями амплитуды P100. Тест Стернберга (N=22): значимые корреляции частоты употребления наркотика со значениями амплитуды P100 в отведении P4 на короткий (G = -0.51, p = 0.006) и длинный ряды стимулов (G = -0.57, p = 0.002); со значениями амплитуды P100 в отведении Tr8 на короткий ряд стимулов G = -0.70, p = 0.0001.

Компонент N170 связывают с лексико-семантической обработкой визуально предъявляемых слов, а локализацию этого компонента при предъявлении слов определяют в левой нижней затылочно-височной коре (Maurer et al., 2010). Это согласуется и с полученными нами данными о левополушарной асимметрии компонента N170 у испытуемых контрольной группы, что также вероятно, отражает идентификацию семантической составляющей стимула в этой группе, т.е. распознавание слова. Важно отметить, что в задаче Струпа семантическая составляющая выступает в качестве нецелевой информации, которую необходимо подавить для успешного решения, а наблюдаемый эффект интерференции связан именно с тем, что слово обрабатывается автоматически и, таким образом, препятствует выбору цвета (Atkinson et al., 2003), что мы и наблюдаем только в контрольной группе в виде увеличения времени реакции на неконгруэнтные стимулы по сравнению с конгруэнтными. Отсутствие эффекта Струпа, и в целом успешное выполнение задания экспериментальной группой может быть связано с отсутствием у них асимметрии компонента N170.

В экспериментальной группе наблюдалась сниженная по сравнению с контрольной группой амплитуда компонентов P200 и P300 в тесте Стернберга.

Нарушения компонента P300 показаны в множестве исследований острых и остаточных эффектов каннабиноидов (Hart et al., 2010; Theunissen et al., 2012; Solowij et al., 1995; Kempel et al., 2003). О влиянии острых эффектов марихуаны на амплитуду компонентов P200 и P300 при выполнении задания на рабочую память сообщалось в работе Илана и др. (Pan et al., 2004). Компонент P2 (аналогичный P200 в настоящем исследовании), генерируемый в теменно-затылочных областях, в отличие от процессов внимания, связываемых с компонентами P1 и N1, больше связывают с рабочей памятью (Lefebvre et al., 2005; Finnigan et al., 2011). Незначительные различия между группами на более поздних этапах: сниженная амплитуда P200 и P300 в тесте Стернберга у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, возможно, связаны с относительной легкостью задачи, а также могут быть следствием изменений сенсорно-перцептивных этапов переработки информации.

В контрольной группе наблюдалось увеличение амплитуды N200 на неконгруэнтные стимулы по сравнению с конгруэнтными. Увеличение амплитуды этого компонента на неконгруэнтные стимулы было показано и в других работах, и интерпретировалось как разрешение конфликта между цветом и значением слова и выбор подходящего ответа (Vanich et al., 2000; Atkinson et al., 2003), что, вероятно, и происходит в контрольной группе – этот конфликт мы наблюдаем у этих испытуемых и на поведенческом уровне в виде эффекта Струпа. В экспериментальной группе отсутствовал эффект Струпа, а амплитуда компонента N200 не различалась на неконгруэнтные и конгруэнтные стимулы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что влияние каннабиноидов, в первую очередь, на ранние этапы обработки информации сохраняется в течение длительного периода (более четырех месяцев) после прекращения употребления наркотика, а изменения более поздних компонентов ВП выявляются при увеличении сложности задачи (в тесте Стернберга время реакции и процент ошибок были больше по сравнению с тестом Струпа, поэтому, вероятно, что он был сложнее для испытуемых; различия наблюдались и на более поздних этапах по сравнению с тестом Струпа), тогда как изменения ранних компонентов ВП не зависят от сложности задания и коррелирует с параметрами употребления наркотика. Можно сделать вывод о том, что у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, нарушены преимущественно сенсорно-

перцептивные этапы переработки информации, и их изменения могут быть электрофизиологическими маркерами употребления каннабиноидов.

	межгрупповые эффекты		внутригрупповые эффекты	
	КГ vs ЭГ		КГ	ЭГ
тета2	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ x ГРУППА F (1, 50) = 8.02 p = 0.007; ЭЛ x ГРУППА F (4, 200) = 3.46 p = 0.02; СТ x ЭЛ x ГРУППА F (4, 200) = 5.19 p = 0.004. Отведения Cz, Pz: СТ x ГРУППА F (1, 50) = 12.37 p = 0.001. - десинхронизация (270-670 мс) в задних отведениях была больше в КГ по сравнению с ЭГ.	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ F (1, 25) = 4.82, p = 0.04; СТ x ЭЛ F (4, 100) = 3.40, p = 0.03. Отведения Cz, Pz: СТ F (1, 25) = 7.92, p = 0.009. - десинхронизация (270-670 мс) в задних отведениях больше на неконгруэнтные стимулы по сравнению с конгруэнтными.	Отведения Cz, Pz: СТ F (1, 25) = 4.49, p = 0.04. - десинхронизация (270-670 мс) в задних отведениях больше на конгруэнтные стимулы по сравнению с неконгруэнтными.	
альфа1	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ x ГРУППА F (1, 50) = 5.90 p = 0.02; СТ x ЭЛ x ГРУППА F (4, 200) = 5.36 p = 0.004. Отведения Cz, Pz: СТ x ГРУППА F (1, 50) = 17.24 p = 0.0001; ЭЛ x ГРУППА F (1, 50) = 4.14 p = 0.047. - десинхронизация (300-540 мс) в задних отведениях была больше в КГ по сравнению с ЭГ.	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ F (1, 25) = 5.48, p = 0.03; СТ x ЭЛ F (4, 100) = 3.48, p = 0.04. Отведения Cz, Pz: СТ F (1, 25) = 15.86, p = 0.0005. - десинхронизация (300-540 мс) в задних отведениях больше на неконгруэнтные стимулы по сравнению с конгруэнтными.	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ x ЭЛ F (4, 100) = 2.89, p = 0.049; ПОЛУ F (1, 25) = 5.23, p = 0.03. - десинхронизация (300-540 мс) в задних отведениях больше на конгруэнтные стимулы по сравнению с неконгруэнтными; - правосторонняя асимметрия десинхронизации (300-540 мс).	
альфа2	—	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: СТ F (1, 25) = 5.70, p = 0.025. Отведения Cz, Pz: СТ F (1, 25) = 12.78, p = 0.001; СТ x ЭЛ F (1, 25) = 6.61, p = 0.02. - десинхронизация (260-500 мс) в задних отведениях больше на неконгруэнтные стимулы по сравнению с конгруэнтными.	Отведения P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tr7, Tr8: ПОЛУ F (1, 25) = 5.71, p = 0.025. - правосторонняя асимметрия десинхронизации (260-500 мс).	

Таблица 3. Результаты RM ANOVA и апостериорного анализа. КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа. СТ – стимул, ЭЛ – электрод, ПОЛУ – полушарие.

	межгрупповые эффекты	внутригрупповые эффекты	
	КГ vs ЭГ	КГ	ЭГ
тега1	<p>Отведения <i>P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8</i>: ЭЛ x ГРУППА F (4, 212) = 2.81 p = 0.04.</p> <p>Отведения <i>Cz, Pz</i>: СТ x ГРУППА F (1, 53) = 4.59 p = 0.04.</p> <p>- десинхронизация (530-700 мс) в задних отведениях была больше в КГ по сравнению с ЭГ.</p> <p>Отведения <i>F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Ft7, Ft8</i>: СТ x ЭЛ x ПОЛУ x ГРУППА F (3, 159) = 3.33 p = 0.02.</p> <p>Отведения <i>Fz, Fcz</i>: СТ x ЭЛ x ГРУППА F (1, 53) = 5.41 p = 0.02.</p> <p>- синхронизация (530-700 мс) во фронтальных отведениях была больше в ЭГ по сравнению с КГ.</p>	<p>Отведения <i>P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8</i>: ПОЛУ F (1, 26) = 24.17, p = 0.00004; ЭЛ x ПОЛУ F (4, 104) = 4.01, p = 0.01.</p> <p>- правополушарная асимметрия десинхронизации (530-700 мс) в задних отведениях.</p> <p>Отведения <i>F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Ft7, Ft8</i>: ПОЛУ F (1, 26) = 5.39, p = 0.03.</p> <p>- левополушарная асимметрия синхронизации (530-700 мс) во фронтальных отведениях.</p>	<p>Отведения <i>P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8</i>: ПОЛУ F (1, 27) = 44.56, p = 0.0001; ЭЛ x ПОЛУ F (4, 108) = 9.21, p = 0.0002.</p> <p>- правополушарная асимметрия десинхронизации (530-700 мс) в задних отведениях.</p> <p>Отведения <i>F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Ft7, Ft8</i>: ПОЛУ F (1, 27) = 7.41, p = 0.01; ЭЛ x ПОЛУ F (3, 81) = 3.28, p = 0.03.</p> <p>- левополушарная асимметрия синхронизации (530-700 мс) во фронтальных отведениях.</p>
альфа1	<p>Отведения <i>F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Ft7, Ft8</i>: ЭЛ x ГРУППА F (3, 159) = 3.58 p = 0.03.</p> <p>- десинхронизация (250-450 мс) во фронтальных отведениях в КГ была больше по сравнению с ЭГ.</p> <p>Отведения <i>P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8</i>: ЭЛ x ГРУППА F (4, 212) = 6.56 p = 0.001; ЭЛ x ПОЛУ x ГРУППА F (4, 212) = 3.60 p = 0.02.</p> <p>Отведения <i>Cz, Pz</i>: ГРУППА F (1, 53) = 5.82 p = 0.02; ЭЛ x ГРУППА F (1, 53) = 7.63 p = 0.008.</p> <p>- десинхронизация (400-700 мс) в задних отведениях была больше в КГ по сравнению с ЭГ.</p>	<p>Отведения <i>P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8</i>: ПОЛУ F (1, 26) = 5.64, p = 0.03; ЭЛ x ПОЛУ F (4, 104) = 7.36, p = 0.0004.</p> <p>- правополушарная асимметрия десинхронизации (400-700 мс) в задних отведениях.</p>	<p>Отведения <i>P3, P4, O1, O2, T5, T6, Cp3, Cp4, Tp7, Tp8</i>: ПОЛУ F (1, 27) = 29.7, p = 0.00001; ЭЛ x ПОЛУ F (4, 108) = 6.02, p = 0.001.</p> <p>- правополушарная асимметрия десинхронизации (400-700 мс) в задних отведениях.</p>

Таблица 4. Результаты RM ANOVA и апостериорного анализа. КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа. СТ – стимул, ЭЛ – электрод, ПОЛУ – полушарие.

Основные результаты, полученные при исследовании вызванных изменений ритмической активности при выполнении тестов Струпа и Стернберга,

представлены в Таблицах 3 и 4. Результаты для поддиапазонов тета- и альфа-ритмов были схожи.

Сниженная десинхронизация (то есть более положительные значения десинхронизации) после 300-400 мс в экспериментальной группе по сравнению с контрольной наблюдалось в двух задачах в тета₂- и альфа₁-диапазонах. Вызванные модуляции альфа-ритма после 200 мс связывают с когнитивной обработкой (Vazquez-Marrufo et al., 2019). Десинхронизация альфа-диапазона интерпретируется как уменьшение синхронности альфа-ритма, то есть подавление альфа-ритма и свидетельствует об активации нейронных сетей; синхронизацию альфа-ритма напротив связывают с релаксацией нейронных структур (Pfurtscheller, 1992). Вместе с тем десинхронизация альфа-ритма отражает снижение торможения во время сосредоточения внимания (Cooper et al., 2016; Fries et al., 2016). Полученные нами данные о снижении десинхронизации в экспериментальной группе могут говорить о нарушении процессов зрительного внимания, прежде всего произвольного, и процессов успешной когнитивной обработки у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды. Тем не менее, ни в тесте Струпа, ни в тесте Стернберга время реакции и процент ошибок не отличались в контрольной и экспериментальной группах, поэтому стоит рассмотреть эти данные в совокупности с другими особенностями топографии и амплитуды вызванных изменений ритмической активности у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды.

Помимо межгрупповых различий десинхронизации в тета₂- и альфа-диапазонах в тесте Струпа имелись и внутригрупповые особенности десинхронизации. Только в контрольной группе десинхронизация тета₂- и альфа-ритмов в районе 300 мс была больше на неконгруэнтные стимулы по сравнению с конгруэнтными. Это согласуется и с полученными другими исследователями данными: интерферирующий эффект между значением цвета и значением слова проявлялся во временном окне около 400 мс в тета- (4-7 Гц) и альфа-диапазонах (7-10 Гц), бóльшая десинхронизация последнего наблюдалась на неконгруэнтные стимулы (Hanslmayr et al., 2008). Повышение десинхронизации альфа-ритма на неконгруэнтные стимулы в контрольной группе обусловлено более высоким уровнем внимания из-за влияющих на

успешное выполнение задания автоматических процессов чтения (Ergen et al., 2014).

Отсутствие эффекта Струпа в экспериментальной группе, как показал корреляционный анализ, было связано с наблюдавшейся в этой группе правосторонней асимметрией десинхронизации в альфа-диапазоне: чем более выражена правополушарная асимметрия, тем меньше был эффект Струпа. Асимметрия десинхронизации для неконгруэнтных стимулов для отведений P4/P3, $r = 0.47$ $p = 0.01$; O2/O1, $r = -0.02$ $p = 0.92$; T6/T5, $r = 0.40$ $p = 0.04$; Cp4/Cp3, $r = 0.49$ $p = 0.01$; Tr8/Tr7, $r = 0.43$ $p = 0.02$; для конгруэнтных стимулов в отведениях Tr8/Tr7, $r = 0.46$ $p = 0.01$ коррелировала с эффектом Струпа, который вычислялся как разница времени реакции на неконгруэнтные и конгруэнтные стимулы. Подобной асимметрии не наблюдалось в контрольной группе. Десинхронизацию альфа-ритма в височных и теменных областях левого полушария связывают с извлечением значения слов (Magazzini et. al., 2016; Vassileiou et. al., 2018). Таким образом, снижение активности левого полушария по сравнению с правым в экспериментальной группе может говорить с одной стороны, о нарушении семантических процессов, а с другой, о функциональных изменениях нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих успешное выполнение задачи Струпа.

Повышенная синхронизация во фронтальных отведениях в тета-диапазонах после 400 мс в экспериментальной группе по сравнению с контрольной при выполнении теста Стернберга, вероятно, также является механизмом, за счет которого эта группа в результате успешно справляется с предложенным заданием. Это согласуется и с данными исследований, использующих методы нейровизуализации и показывающих, что потребители каннабиса привлекают дополнительные области мозга для достижения успешной производительности при выполнении задач на рабочую память (Jager et al., 2008; Kanayama et al., 2004). Так, подростки, употреблявшие коноплю, демонстрировали повышенную активность префронтальных регионов по сравнению со своими сверстниками при выполнении новой задачи на рабочую память (Jager et al., 2010). Изменение активации именно в этих областях в нашем исследовании может быть связано с несколькими факторами. С одной стороны, рабочая память связана с процессами внимания и зависит от устойчивой активации нейронов в лобной доле, а также

от периодических взаимодействий между лобной и задней областями головного мозга (Goldman-Rakic, 2011), то есть это может быть обусловлено самой задачей. С другой стороны, в дорсолатеральной префронтальной коре сосредоточены значительные концентрации каннабиноидных рецепторов CB1 (Eggan et al., 2010). Активация этих рецепторов ингибирует синаптическую передачу в пирамидных нейронах гиппокампа и может нарушать синхронизацию тета-колебаний гиппокампа (Vöcker et al., 2010). Изменения синхронизации тета-ритма во фронтальных отведениях могут быть обусловлены не только функциональной компенсацией для поддержания нормальной производительности при выполнении данной задачи, но и чувствительностью данного частотного диапазона и корковых областей к воздействию каннабиноидов.

Таким образом, можно предположить, что функциональной компенсацией для достижения успешных поведенческих результатов при выполнении задач на внимание и память у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, являются правосторонняя асимметрия десинхронизации альфа-ритма в тесте Струпа и повышенная синхронизация тета-ритма в фронтальных областях в тесте Стернберга.

В заключение стоит отметить и ограничения настоящего исследования: небольшая численность выборки, отсутствие среди испытуемых женщин, невозможность контролировать параметры употребления, а также оценить исследуемые психофизиологические параметры до начала употребления наркотика. Однако единичные лонгитюдные исследования показывают, что, например, снижение когнитивных функций при употреблении каннабиноидов связано именно с употреблением наркотика, и не наблюдалось до начала употребления (Meier et al., 2012).

Перспективы дальнейшей разработки данной темы: проведение лонгитюдных исследований на больших когортах испытуемых; дальнейшее изучение высокочастотных диапазонов при выполнении заданий лицами, ранее употреблявшими каннабиноиды. Настоящая работа дополняет полученные ранее сведения об отсроченных эффектах употребления каннабиноидов, а кроме того, проливает свет на механизмы, обеспечивающие выполнение заданий на внимание и рабочую память лицами, ранее употреблявшими каннабиноиды.

ВЫВОДЫ

1. У лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, спустя 4 месяца после прекращения употребления наркотика отличия электрофизиологических показателей от контрольной группы выявляются только при когнитивной нагрузке, но не в состоянии спокойного бодрствования. С увеличением сложности задания (неконгруэнтные стимулы в тесте Струпа, запоминание длинного ряда стимулов в тесте Стернберга) эти различия между группами становятся более выраженными.
2. У лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, нарушены преимущественно ранние этапы переработки информации, связанные как с сенсорными процессами, так и ранней идентификацией значимых стимулов. Амплитуда компонента P100 вызванных потенциалов у них снижена по сравнению с контрольной группой. Эти изменения могут быть следствием употребления каннабиноидов: амплитуда компонента P100 вызванных потенциалов в теменно-височных областях правого полушария отрицательно коррелировала с частотой употребления наркотика.
3. Выявленные особенности топографии и амплитуды вызванных изменений ритмической активности у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, свидетельствуют о функциональных изменениях нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих выполнение заданий на внимание и рабочую память.
4. У лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, отсутствует интерферирующий эффект Струпа. В отличие от контрольной группы у этих испытуемых отсутствует межполушарная асимметрия компонента N170 вызванных потенциалов при восприятии вербальных стимулов и повышена функциональная активность правого полушария по показателю десинхронизации альфа-ритма около 300 мс после предъявления стимула, что свидетельствует о снижении роли левого полушария в процессах семантической обработки информации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Ларионова Е.В.* Нарушения когнитивных функций и некоторые особенности электрической активности мозга при употреблении каннабиноидов. Журн. высш. нервн. деят., 2013. Т.63. № 6. 1–13.
2. *Ларионова Е.В., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю.* Ранние компоненты вызванных потенциалов у лиц, употреблявших каннабиноиды, при выполнении модифицированного теста Струпа. Журн. высш. нервн. деят., 2015, том 65, № 4, с. 420–428.
3. *Ларионова Е.В.* Частота спектрального пика альфа-активности у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды, в состоянии спокойного бодрствования и при выполнении арифметического задания. Журн. высш. нервн. деят., 2016. Т.66. №6. 690–697.
4. *Ларионова Е.В., Шувалова А.А.* Современные исследования влияния тетрагидроканнабинола на высшие психические функции // Психология. Журнал Высшей школы экономики, 2017. Том 14. № 1. 189–199.
5. *Ларионова Е.В., Ребрейкина А.Б.* Вызванные изменения тета- и альфа-активности при выполнении теста Струпа у лиц, ранее употреблявших каннабиноиды. Журн. высш. нервн. деят., 2020. Т. 70. № 2. 163–173.