

Ассоциация рецептора к дофамину второго типа (DRD2) с развитием утомления в результате длительной когнитивной нагрузки

И.С. Поликанова

Министерство образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

А.В. Коршунов

Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия

С.В. Леонов, А.Н. Веракса

МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Поступила 17 августа 2016/ Принята к публикации: 2 сентября 2016

Association to dopamine receptor D2 (DRD2) with developing fatigue as a result of long-term cognitive load

Irina S. Polikanova*

Ministry of education of Russian Federation, Moscow, Russia

Alexey V. Korshunov

Moscow pedagogical state university, Moscow, Russia

Sergey V. Leonov, Aleksander N. Veraksa

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

* Corresponding author E-mail: irinapolikanova@mail.ru

Received August 17, 2016 / Accepted for publication: September 2, 2016

Данное исследование посвящено изучению влияния длительной когнитивной нагрузки на развитие утомления по комплексу субъективных (тест САН), поведенческих (время реакции) и электрофизиологических (индивидуальный альфа-ритм (ИАР), индекс утомления (ИУ)) параметров у носителей различных полиморфизмов гена DRD2. Умственное утомление моделировалось с помощью непрерывного решения испытуемым когнитивных заданий, направленных на использование внимания и рабочей памяти, в течение 2,5 часов.

В данном исследовании приняли участие 51 испытуемый (мужчины-правши, средний возраст – 20 ± 4 лет). Для данных испытуемых был проведен генетический анализ и определены варианты полиморфизма Taq1A гена DRD2 (A1A1, A1A2 и A2A2).

Как показывают результаты исследования, такая нагрузка значимо отражается практически на всем комплексе показателей. Обнаружены значимые различия между носителями полиморфизмов A1A1 и A1A2 и полиморфизма A2A2 гена DRD2 в реакции выбора, а также по индексу утомления, отражающему отношение медленных ритмов мозга к быстрым. Полученные результаты свидетельствуют о положительной роли дофамина в развитии утомления.

Группа носителей полиморфизма A2A2 («A1»), который, как мы предполагали, будет показывать меньшее развитие утомления, характеризуется в ПЗМР и РВ значимо более медленным временем реакции и до и после длительной когнитивной нагрузки, по сравнению с носителями полиморфизмов A1A1 и A1A2 («A1+»). Стоит отметить, что динамика увеличения ошибок у всех полиморфизмов одинакова и по количеству ошибок генотипы не различаются ни до, ни после утомления. При этом направленность динамики изменения времени реакции после утомления у всех полиморфизмов примерно одинакова. Это означает, что полиморфизмы различаются в ПЗМР и РВ не динамикой развития утомления, а физиологической предрасположенностью к сенсорной обработке информации.

Ключевые слова: утомление, когнитивная нагрузка, ЭЭГ, индивидуальный альфа ритм, индекс утомления, спектральные характеристики, дофамин.

This research studies the effect of long-term cognitive load on developing fatigue on a range of subjective, behavioural (reaction time) and electrophysiological (individual alpha rhythm), fatigue index parameters in carriers of various polymorphisms of DRD2 genes. Mental fatigue was modeled as a result of continuous cognitive tasks aimed at using attention and working memory for 2.5 hours.

The sample included 51 subjects (male right-handers, the average age – 20 ± 4 years) whose genetic analysis was conducted and polymorphism options of DRD2 gene Taq1A (A1A1, A1A2 and A2A2) were identified.

The research results show that such load significantly affects almost the entire complex of indicators. Significant differences were found between the polymorphisms carriers A1A1 and A1A2 and A2A2 of DRD2 gene polymorphism in the reaction of choice, and also in fatigue index, which reflects the ratio of slow brain rhythms to fast. The results show the positive role of dopamine in developing fatigue.

Group of A2A2 («A1») polymorphism carriers was assumed to show lower fatigue, characterized in SVMR and PB significantly slower reaction time, and before and after long-term cognitive load, compared with carriers of polymorphisms A1A1 and A1A2 («A1+»).

Notably, the dynamics of error increase within all polymorphisms is the same, and genotype number of errors does not vary before or after fatigue. The dynamics of reaction time after the exhaustion of all SNPs is approximately the same. This means that polymorphisms are different not only in dynamics of fatigue but physical predisposition to sensory information processing.

Keywords: fatigue, cognitive load, EEG, individual alpha rhythm, fatigue index, spectral characteristics, dopamine.

В многочисленных исследованиях (Newsholme, 1992, 1995; Davis, 1997, 2000; Salamone et al, 1999, 2010a, 2010b; Blomstrand, 2001; Nieoullon, 2002; Lorist et al, 2005; Fernstrom, 2006; Meeusen R, 2007; Gosso, 2008; Foley et al, 2008; Malyuchenko N et al., 2009; Bolton, 2010; Barnes, 2011; Polikanova I.S. et al, 2012; Khaustova et al, 2010; Shkurnikov et al, 2008; Зинченко и др., 2011) была показана связь между утомлением и уровнем концентрации определенных нейромеди-

аторов, преимущественно с дофамином и серотонином. Определенный уровень концентрации данных нейромедиаторов зависит от наличия тех или иных полиморфизмов, связанных с транспортировкой, удалением этих нейромедиаторов, а также с плотностью рецепторов для них.

Многие ученые сходятся в том, что дофаминергическая система играет важную роль в формировании когнитивной сферы человека. В настоящее время проводится все больше научных иссле-

дований, посвященных изучению генетических основ поведения, важную роль в котором играет дофаминергическая система мозга. Перспективными кандидатами для изучения генетической природы поведения являются гены, кодирующие ключевые белки, участвующие в передаче дофаминергического сигнала, синтезе дофамина, его высвобождения в синаптическую щель. Исследования последних лет показали, что в мозге млекопитающих обнаружено несколько



Ирина Сергеевна Поликанова –

кандидат психологических наук, Министерство образования и науки Российской Федерации.

E-mail: irinapolikanova@mail.ru



Алексей Владимирович Коршунов –

кандидат социологических наук, профессор Московского педагогического государственного университета.

E-mail: av.korshunov@mpgu.edu



Сергей Владимирович Леонов –

кандидат психологических наук, доцент факультета психологии МГУ имени М.В. Ломоносова.

E-mail: svleonov@gmail.com



Александр Николаевич Веракса –

доктор психологических наук, доцент факультета психологии МГУ имени М.В. Ломоносова.

E-mail: veraksa@yandex.ru

Многие ученые сходятся в том, что дофаминергическая система играет важную роль в формировании когнитивной сферы человека. В настоящее время проводится все больше научных исследований, посвященных изучению генетических основ поведения, важную роль в котором играет дофаминергическая система мозга. Перспективными кандидатами для изучения генетической природы поведения являются гены, кодирующие ключевые белки, участвующие в передаче дофаминергического сигнала, синтезе дофамина, его высвобождения в синаптическую щель

типов дофаминергических рецепторов. Основными типами дофаминовых рецепторов являются D1- и D2-рецепторы. Недавно были открыты также рецепторы D3, D4 и D5. Рецепторы дофамина локализованы как на пре-, так и на постсинаптической мембране. Предполагается, что пресинаптические ауторецепторы, принадлежащие к D2 и D3 подтипу, могут находиться на соме, дендритах и нервных терминалях. Они принимают участие в регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина во внеклеточное пространство. Для постсинаптических (D1, D4, D5) рецепторов характерна локализация не только в области синаптического контакта, но и в значительном удалении от нее, что говорит о возможном действии медиатора вне синаптических терминалий.

Рецептор дофамина второго типа (DRD2, D2-рецептор) относится к ау-

торецепторам, принимающим участие в регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина во внеклеточное пространство. Стимуляция D₂-рецепторов приводит к торможению передачи нервного импульса в симпатических ганглиях, снижению выделения дофамина и норадреналина из симпатических окончаний. D₂-рецептор ингибирует аденилатциклазу и Са-канал, но активирует К-канал. D₂-подобные рецепторы преобладают в стриатуме – хвостатом ядре и скорлупе, но имеются также в поясной извилине и коре островка (Joуse, 1986).

Одним из наиболее хорошо изученных полиморфизмов гена DRD2 является полиморфизм Taq1A. Он определяет плотность рецепторов дофамина второго типа в синаптической щели. У носителей аллеля A1 наблюдается 30-40% уменьшения плотности этих рецепторов, по сравнению с плотностью рецепторов у носителей генотипа A2A2. Аллель A1 встречается в популяции россиян с частотой 0,172, а аллель A2 – 0,828 (Kidd, 1998).

В нескольких работах было показано, что аллель A1 ассоциирован со снижением уровня дофамина в ЦНС. Также известно, что наличие аллеля A1 ведет к снижению сродства рецепторов к дофамину (Ritchie, 2003) и к уменьшению плотности дофаминовых рецепторов второго типа в стриатуме (Thompson, 1997). Считается, что стриатум является структурой принятия решения на уровне поведенческих реакций и одним из отделов головного мозга, отвечающих за регуляцию адаптивного поведения.

Рецептор D₂ был исследован на предмет ассоциации с чертами характера. Цай и соавторы обнаружили ассоциацию аллеля A1 с высоким уровнем интеллекта у женщин (Tsai, 2002). Исследования зависимости полиморфизма Taq1A от такой черты поведения, как креативность, показали, что носители аллеля A1 обладают повышенным уровнем индекса вербальной и общей креативности (Reuter, 2006). Посредством TRQ опросника было показано, что у носителей аллеля A1 наблюдаются повышенные показатели по шкале “поиска новизны” (Kaasinen, 2004).

Исследования в области психофизиологии утомления показывают, что различные показатели ЭЭГ коррелируют с параметрами утомления. К таким по-

казателям ЭЭГ можно отнести увеличение мощностей медленных ритмов (тета и альфа-ритмов), индивидуальный альфа-ритм, индекс утомления. Многие исследования показывают общие тенденции в динамике различных параметров (субъективных, поведенческих, электрофизиологических) в условиях длительных когнитивных нагрузок. Особенности сдвигов, как правило, связаны со специфичностью выполняемых заданий. Так, многочисленные исследования показывают, что альфа-ритм хорошо видно в состоянии физического и умственного расслабления (Goljahani, 2012). На ЭЭГ, зарегистрированной в спокойном состоянии, обычно хорошо заметен отдельный пик на частоте альфа ритма (8-14 Hz). Данный параметр имеет высокую интраиндивидуальную стабильность (Binni, 2003; Fernandez, 1993), а также достаточно сильную вариацию между отдельными людьми и изменчивость с возрастом (Klimesh, 1999) в исследовании Питерсона было показано, что у взрослого человека среднее значение индивидуального альфа пика составляет 10,2+/-0,9 Гц (Peterson, 1971). В целом ряде исследований показано, что альфа пик характеризуется увеличением с детства до пубертата (Epstein, 1980). У взрослых людей, наоборот, альфа пик характеризуется уменьшением с возрастом – с 20 до 70 лет его частота уменьшается в среднем с 10,89 Гц до 8,24 Гц (Klimesh, 1997).

Различные исследования показывают, что пик альфа ритма положительно коррелирует с успешностью выполнения когнитивных функций таких, как внимание, память, скоростью протекания информационных процессов (Angealakis, 2004; Klimesh, 1999). Частота индивидуального альфа ритма возрастает больше в правом полушарии при выполнении зрительных заданий и больше в левом при выполнении арифметических заданий (Angealakis, 2004). Климеш показал, что испытуемые со сниженными мнестическими способностями характеризуются снижением пика альфа ритма во время выполнения заданий на память, а испытуемые с высокими мнестическими способностями характеризуются стабильностью пика альфа ритма в различных условиях (Klimesh, 1993). Также Климеш показал, что испытуемые с высокими мнестическими способностями и высокой скоростью обработки

информации характеризуются частотой альфа пика в среднем на 1 Гц большей по сравнению с контрольной группой (Klimesh, 1996, 1997). Предыдущие исследования выявили, что целый ряд психических заболеваний также связан со снижением частоты индивидуального альфа пика – болезнь Альцгеймера, шизофрения, синдром хронического усталости, полусарный инсульт (Angealakis, 2004).

Интересным параметром для диагностики сдвигов функционального состояния является так называемый индекс утомления (ИУ), отражающий отношения ритмов ЭЭГ. Ученые исследовали несколько таких индексов, показывающих отношения различных ритмов. Ченг с соавторами исследовали также эффективность использования различных алгоритмов, отражающих соотношение мощностей ритмов ЭЭГ, для определения состояния утомления. В своем исследовании они использовали 3 индекса: тета/альфа, бета/альфа, (альфа+тета)/бета. В ходе эксперимента было показано, что лучшие результаты по детекции утомления были получены с помощью индекса (альфа+тета)/бета (Cheng, 2011). Джап с соавторами также исследовали различные алгоритмы вычисления индекса утомления: ((тета+альфа)/бета, альфа/бета, (альфа+тета)/(альфа+бета), тета/бета) (Jap, 2009). Они, также как и Ченг, продемонстрировали, что алгоритм (тета+альфа)/бета имеет наибольшее увеличение после длительной когнитивной нагрузки и является наиболее чувствительным к изменениям функционального состояния по сравнению с остальными. Джап выявил, что данный индекс наиболее сильно увеличивается в центральных, теменных и височных областях при закрытых глазах и в теменных и височных областях при открытых глазах. Также Джап показал увеличение дельта и тета активности во фронтальных, центральных и теменных регионах (Jap, 2009).

Гипотеза исследования

Основной гипотезой исследования является предположение о том, что носители полиморфизма A2A2 гена DRD2 характеризуются меньшим развитием утомления в условиях длительной ког-

нитивной нагрузки по сравнению с носителями А1 аллеля (А1А1 и А1А2 полиморфизмы) по комплексу параметров (субъективных, поведенческих и электрофизиологических).

Методика исследования

Испытуемые и методики

В данном исследовании приняли участие 51 испытуемый (мужчины-правши, средний возраст – 20 ± 4 лет). Для данных испытуемых был проведен генетический анализ и определены варианты полиморфизма Таq1А гена DRD2 (А1А1, А1А2 и А2А2). Схема эксперимента состояла из двух одинаковых блоков длительностью около 35 минут, разделенных серией различных когнитивных заданий, направленных в основном на использование внимания и рабочей памяти, длительностью около 2–2,5 часов. Каждый из двух блоков состоял из трех этапов: 1. Заполнение психологического опросника САН (методика диагностики Самочувствия, Активности и Настроения); 2. Выполнение тестов на время реакции; 3. Запись ЭЭГ.

Методика САН заполнялась на компьютере непосредственно перед выполнением основных серий эксперимента (заданий на время реакции и записи ЭЭГ). В исследовании использовались три вида заданий на время реакции: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция выбора (РВ) и максимальный теппинг (МТ). В серии с ПЗМР от испытуемого требовалось как можно быстрее нажимать на «кнопку 1» при появлении красного крестика в центре экрана. В серии с РВ испытуемый должен был, при появлении красного крестика в центре экрана, нажимать также на «кнопку 1», а при предъявлении зеленого крестика – «кнопку 2». В серии с МТ испытуемый должен был нажимать «кнопку 1» с максимально возможной скоростью в течение одной минуты.

Стимульный материал

Для предъявления стимульного материала использовалась программа E-prime (версия 1.2). Стимулы предъявлялись на мониторе фирмы Dell с разрешением экрана 1280×1024 пикселей. Все стимулы предъявлялись на черном

фоне. Фиксационная точка находилась в центре экрана в виде белого крестика (Courier New, размер 18).

Для ПЗМР и РВ заданий длительность фиксационной точки и стимула находилась в промежутке между 500–1500 мс. В ПЗМР стимулом служил красный крестик в центре экрана (Courier New, размер 72). В РВ стимулом был красный крестик (Courier New, размер 72) и зеленый крестик (Courier New, размер 72), которые предъявлялись в случайной последовательности. В обоих заданиях перед выполнением основной серии, испытуемые выполняли тренировочную серию из 10 стимулов. Основная серия же состояла из 70 стимулов. При анализе данных учитывались стимулы только из основной серии. В максимальном теппинге испытуемые нажимали на кнопку в течение 60 секунд. Через 60 секунд выполнение задачи автоматически останавливалось.

Запись ЭЭГ

Запись ЭЭГ в данном исследовании проводилась дважды: первый раз до когнитивной нагрузки, второй раз – после. Запись ЭЭГ проводилась с помощью 256-канального электроэнцефалографа фирмы EGI Electrical Geodesics с частотой оцифровки 500 Гц и референтом в вертексе. Фоновая ЭЭГ состояла из двух периодов записи – 1 минуты с закрытыми глазами и 1 минуты с открытыми глазами. После записи ЭЭГ проводился ремонт и фильтрация в полосе от 1 до 150 Гц и удалением 50 Гц наводки от сети. Каждая запись ЭЭГ была автоматически просканирована на наличие артефактов. Участки ЭЭГ с амплитудой более 200 мкВ в пределах окна в 640 мс отмечались как плохой канал, участки с амплитудой более 140 мкВ рассматривались как двигательный артефакт, а более 55 мкВ – как зрительный артефакт (Net Station software).

Анализ данных

Для статистического анализа данных использовались пакет Statistica 8 (для Windows, V 8.0, StatSoft), а также пакет MatLab (версия R2007b). Статистические методы ANOVA и Т-тест для зависимых выборок были использованы для анализа влияния длительной когнитивной нагрузки на время реакции и субъективное состояние.

Для различных экспериментальных заданий (ПЗМР, РВ, МТ) и психологического опросника САН были вычислены средние значения и стандартные отклонения. Для реакции выбора, также было вычислено количество ошибок.

Для анализа ЭЭГ использовались отрезки фоновой ЭЭГ длительностью 20 секунд с наименьшим содержанием артефактов, зарегистрированные в состояниях с закрытыми и открытыми глазами. На основе данных ЭЭГ были рассчитаны частота индивидуального альфа ритма (ИАР) и индекс утомления (ИУ). Индивидуальный альфа ритм рассчитывался как частота, на которой наблюдается максимальная мощность альфа ритма в диапазоне от 7 до 14 Гц. Подсчет индивидуального альфа ритма проводился с помощью программы MatLab. Индекс утомления был рассчитан как отношение суммы мощностей медленных ритмов (альфа и тета ритмов) к мощности быстрого ритма (бета): $ИУ = (\text{альфа} + \text{тета}) / (\text{бета})$ (Jap et al, 2009, Cheng, 2011).

Генетический анализ.

Методика генотипирования DRD2

Проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Полиморфизм определяли по длине продуктов после рестрикции. ДНК выделяли из 100 мкл цельной крови с помощью наборов «ДНК-сорб Б» производства ЦНИИЭ (Россия). Реакцию проводили в объеме 25 мкл. Стандартная реакционная смесь включала: 67 мМ Трис-НСl (рН 8,4), 16 мМ сульфата аммония, 2,5 мМ MgCl₂, 0,125 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, 8% глицерин, 0,001% ксиленцианол, 2,5 Ед Таq-ДНК-полимеразы (ЦНИИЭ, Россия), 0,2 мМ каждого из четырех дезоксирибонуклеозидтрифосфатов и по 8 пмоль праймеров. При постановке ПЦР обязательно использовали технику «горячий старт», который обеспечивался разделением нуклеотидов с праймерами и Таq-полимеразы прослойкой воска.

Для ПЦР-амплификации использовали следующие праймеры, фланкирующие полиморфный участок гена DRD2 (Farde L., Gustavsson J.P., Jonsson E., 2007).

5'-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCAT
CA-3' прямой

5'-CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTC
TA-3' обратный

Ожидаемая длина продукта амплификации 310 п.о. для обоих аллелей. ПЦР проводили по следующей программе в амплификаторе Терцик (ДНК-технология):

94°C – 4 минут – 1 цикл;

94°C – 30 сек., 58°C – 30 сек., 72°C – 30 сек.; всего 35 циклов;

72°C – 5 мин – 1 цикл;

Хранение: +10°C.

Затем к 7,5 мкл каждого образца добавляли определенное количество рестриктазы Taq I, эквивалентное 5 единицам активности фермента и проводили рестриктирование амплифицированных продуктов в течение 22 часов при 65°C в суховоздушном термостате.

Мутантный аллель A1 не расщепляется. A2 аллель (дикий тип) расщепляется на продукты длиной 130 и 180 п.о.

Детекцию продуктов проводили с помощью электрофореза в 3% агарозном геле. Гель готовили на TAE-буфере (0,1 M трис, 0,1 M уксусная кислота, 2 mM ЭДТА, pH 8,3) с добавлением бромистого этидия до конечной концентрации 0,00001%. Электрофорез проходил с охлаждением при напряжении 100 V в течение 1 часа. Результат детектировали на трансиллюминаторе TCP 15M (Vilber Lourmat) с помощью системы видеодетекции «DNA Analyzer».

Результаты

По данным генетического анализа в данной выборке по гену DRD2 были выделены следующие группы: наличие полиморфизма A1A1 – 1 человек, A1A2 – 14 человек, A2A2 – 36 человек. Носители полиморфизмов A1A1 и A1A2 были объединены в одну группу «A1+» на основе литературных данных, которые показывают, что наличие аллеля A1 приводит к уменьшению плотности рецепторов дофамина в синаптической щели на 30-40%, по сравнению с плотностью рецепторов у носителей генотипа A2A2, которые были объединены в группу «A1-».

Субъективные показатели

Методика САН

Статистический анализ показал, что в состоянии утомления, вызванном дли-

тельной когнитивной нагрузкой, происходит значимое снижение субъективных ощущений по шкалам Самочувствие, Активность и общему баллу (таблица 1). При этом значимых различий между группами «A1-» и «A1+» не наблюдается. Полученные результаты говорят о том, что на субъективном уровне все испытуемые испытывали некоторое утомление после прохождения эксперимента, но значимых различий у носителей разных полиморфизмов не наблюдалось.

Поведенческие показатели

Простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР)

Статистический анализ ANOVA показал, что в целом наблюдается значительное снижение скорости в состоянии утомления, вызванном длительной когнитивной нагрузкой ($F(1,47)=6,479$; $p<0,01$). Также результаты исследования продемонстрировали, что две группы носителей полиморфизмов «A1+» и «A1-» значимо различаются между собой: $F(1,47)=6,960$; $p<0,01$. Группа «A1-» характеризуется значимо более высокой скоростью реакции, по сравнению с группой «A1+».

Таблица 1. Методика САН (ген DRD2)

	Самочувствие	Активность	Настроение	Общий балл
A1+	5,4/4,4**	5,1/4**	5,4/5,2	5,3/4,5**
A1-	5,5/4,7**	5/4,3**	5,4/5,2	5,3/4,8**

До утомления/после утомления, шкала: 1-7 баллов

Table 1. HAM Method (DRD2)

	Health	Activity	Mood	Total
A1+	5,4/4,4**	5,1/4**	5,4/5,2	5,3/4,5**
A1-	5,5/4,7**	5/4,3**	5,4/5,2	5,3/4,8**

Before/After Fatigue, Scale: 1-7 points

Таблица 2. Простая зрительно-моторная реакция

DRD2	До утомления, мс (ст.откл.)	После утомления, мс (ст.откл.)
A1+	221,9 (16,4)	227,6 (14,4)
A1-	232,3 (21,1)	243,6 (30)*

*значимые изменения ($p\leq 0,05$)

Table 2. Common Hand-Eye Response

DRD2	Before Fatigue, ms (st.dev.)	After Fatigue, ms (st.dev.)
A1+	221,9 (16,4)	227,6 (14,4)
A1-	232,3 (21,1)	243,6 (30)*

*Significant changes ($p\leq 0,05$)

Таблица 3. Реакция выбора

DRD2	Время реакции, мс		ОШИБКИ
	До утомления	После утомления	До утомления
A1+	400,2 (43,9)	377,9 (44,9)**	6,1
A1-	430,1 (60,1)	413,6 (59,5)*	6,1

*значимые изменения ($p \leq 0,05$);

** значимые изменения ($p \leq 0,01$)

Table 3. Choice Reaction

DRD2	Response Time, ms		Errors
	Before Fatigue	After Fatigue	Before Fatigue
A1+	400,2 (43,9)	377,9 (44,9)**	6,1
A1-	430,1 (60,1)	413,6 (59,5)*	6,1

* Significant changes ($p \leq 0,05$);

** significant changes ($p \leq 0,01$)

Таблица 4. Максимальный тейпинг

DRD2	До утомления, мс	После утомления, мс
A1+	170(16)	175(12)
A1-	175(18)	172(19)

Table 4. Maximum Tapping

DRD2	Before Fatigue, ms	Before Fatigue, ms
A1+	170(16)	175(12)
A1-	175(18)	172(19)

Таблица 5. ИАП до и после утомления у гена DRD2

Области мозга	ИАП, Гц/ст.откл.			
	«A1+» группа		«A1-» группа	
	До утомления	После утомления	До утомления	После утомления
Лобная левая	10,10 (0,88)	9,53 (1,02)*	9,63 (0,96)	9,69 (1,01)
Лобная правая	10,06 (0,87)	9,43 (1,06)*	9,77 (0,96)	9,72 (1,08)
Центральная левая	9,84 (0,70)	9,45 (1,10)	9,75 (0,98)	9,77 (1,10)
Центральная правая	9,77 (0,79)	9,30 (1,07)*	9,73 (1,03)	9,68 (1,03)
Теменная левая	9,89 (0,85)	9,68 (0,97)	9,96 (0,99)	10,04 (1,04)
Теменная правая	10,23 (0,43)	9,73 (0,74)	10,10 (1,02)	10,01 (0,99)
Височная левая	9,96 (0,92)	9,69 (1,14)*	9,81 (0,95)	9,73 (0,96)
Височная правая	10,18 (0,51)	9,60 (0,91)*	9,89 (0,93)	9,80 (0,96)
Затылочная левая	10,14 (0,82)	9,57 (0,77)*	9,97 (1,05)	9,90 (0,97)
Затылочная правая	10,35 (0,53)	9,69 (0,70)*	10,01 (0,98)	9,90 (0,90)

*значимые изменения ($p \leq 0,05$);

** значимые изменения ($p \leq 0,01$)

Table 5. Index alpha frequency (IAF) Before/After Fatigue in DRD2

Brain Parts	(IAF, Hz/ st.dev.)			
	«A1+» Group		«A1-» группа	
	Before Fatigue	After Fatigue	Before Fatigue	After Fatigue
Left Lobe	10,10 (0,88)	9,53 (1,02)*	9,63 (0,96)	9,69 (1,01)
Right Lobe	10,06 (0,87)	9,43 (1,06)*	9,77 (0,96)	9,72 (1,08)
Central Left Lobe	9,84 (0,70)	9,45 (1,10)	9,75 (0,98)	9,77 (1,10)
Central Right Lobe	9,77 (0,79)	9,30 (1,07)*	9,73 (1,03)	9,68 (1,03)
Parietal Left Lobe	9,89 (0,85)	9,68 (0,97)	9,96 (0,99)	10,04 (1,04)
Parietal Right Lobe	10,23 (0,43)	9,73 (0,74)	10,10 (1,02)	10,01 (0,99)
Temporal Left Lobe	9,96 (0,92)	9,69 (1,14)*	9,81 (0,95)	9,73 (0,96)
Temporal Right Lobe	10,18 (0,51)	9,60 (0,91)*	9,89 (0,93)	9,80 (0,96)
Occipital Left Lobe	10,14 (0,82)	9,57 (0,77)*	9,97 (1,05)	9,90 (0,97)
Occipital Right Lobe	10,35 (0,53)	9,69 (0,70)*	10,01 (0,98)	9,90 (0,90)

* significant changes ($p \leq 0,05$);

** significant changes ($p \leq 0,01$)

у носителей A2A2 полиморфизма ИАП не уменьшается, а у носителей A1 аллеля – наблюдается значимое уменьшение ИАП в обоих полушариях ($F(1,11)=7,678$; $p < 0,02$).

В таблице 5 представлены показатели средних значений ИАП со стандартными отклонениями для обеих групп «A1+» и «A1-» до и после утомления. Группа «A1-» характеризуется в целом большим значением ИАП, по сравнению с носителями «A1+». Результаты Т-теста показали, что после когнитивной нагрузки значимых изменений по показателю ИАП у группы «A1-» не наблюдается, а вот группа «A1+» характеризуется значимым снижением частоты ИАП во фронтальной, теменной, затылочной областях, а также в среднем по всему скальпу.

Индекс утомления

В таблице 6 показаны средние значения параметра индекс утомления (ИУ) со стандартными отклонениями для

Таблица 6. Индекс утомления до и после утомления у гена DRD2

Области мозга	ИАР, Гц/ст.откл.			
	«A1+» группа		«A1-» группа	
	До утомления	После утомления	До утомления	После утомления
Лобная левая	3,72 (2,32)	4,18 (2,82)	4,65 (3,00)	5,18 (3,15)
Лобная правая	6,31 (2,84)	7,12 (3,32)*	7,27 (2,65)	7,77 (2,46)
Центральная левая	2,66 (1,40)	3,27 (1,72)	3,59 (2,81)	4,36 (2,45)
Центральная правая	2,78 (1,34)	4,16 (2,58)**	3,62 (2,95)	4,97 (2,57)**
Теменная левая	3,37 (2,91)	4,42 (3,41)	3,66 (3,09)	5,31 (3,04)**
Теменная правая	4,58 (4,17)	5,78 (5,02)	5,00 (3,90)	6,56 (3,89)**
Височная левая	2,49 (1,38)	3,96 (2,74)*	3,26 (2,46)	4,10 (2,33)*
Височная правая	2,97 (3,25)	3,92 (3,85)*	3,24 (2,15)	4,26 (2,70)*
Затылочная левая	3,14 (2,40)	4,44 (3,88)*	3,97 (3,08)	4,62 (2,57)*
Затылочная правая	3,11 (2,63)	4,38 (3,69)*	3,56 (2,58)	4,40 (2,27)*

* значимые изменения ($p \leq 0,05$);** значимые изменения ($p \leq 0,01$)

Table 6. Fatigue Index Before/ after Fatigue in DRD2

Brain Parts	(IAF, Hz/ st.dev.)			
	«A1+» Group		«A1-» Group	
	Before Fatigue	After Fatigue	Before Fatigue	After Fatigue
Left Lobe	3,72 (2,32)	4,18 (2,82)	4,65 (3,00)	5,18 (3,15)
Right Lobe	6,31 (2,84)	7,12 (3,32)*	7,27 (2,65)	7,77 (2,46)
Central Left Lobe	2,66 (1,40)	3,27 (1,72)	3,59 (2,81)	4,36 (2,45)
Central Right Lobe	2,78 (1,34)	4,16 (2,58)**	3,62 (2,95)	4,97 (2,57)**
Parietal Left Lobe	3,37 (2,91)	4,42 (3,41)	3,66 (3,09)	5,31 (3,04)**
Parietal Right Lobe	4,58 (4,17)	5,78 (5,02)	5,00 (3,90)	6,56 (3,89)**
Temporal Left Lobe	2,49 (1,38)	3,96 (2,74)*	3,26 (2,46)	4,10 (2,33)*
Temporal Right Lobe	2,97 (3,25)	3,92 (3,85)*	3,24 (2,15)	4,26 (2,70)*
Occipital Left Lobe	3,14 (2,40)	4,44 (3,88)*	3,97 (3,08)	4,62 (2,57)*
Occipital Right Lobe	3,11 (2,63)	4,38 (3,69)*	3,56 (2,58)	4,40 (2,27)*

* significant changes ($p \leq 0,05$);** significant changes ($p \leq 0,01$)

обеих групп «A1+» и «A1-» до и после когнитивной нагрузки. Носители A1-аллеля характеризуются в целом большим значением индекса утомления, по сравнению с носителями A2-аллеля в фоновом состоянии. Результаты Т-теста показали, что после утомления более сильное увеличение индекса утомления наблюдается у группы «A1-». Статистический анализ ANOVA показал, что группы «A1+» и «A1-» значимо не различаются.

Обсуждение результатов

Субъективные показатели

В субъективном состоянии после длительной когнитивной нагрузки отмечается снижение показателей по шкалам самочувствие и активность как у полиморфизма A2A2, так и у полиморфизмов A1A1+A1A2. Многие исследователи отмечают, что после длительной когнитивной деятельности испытуемые себя

чувствуют намного хуже, чем до нее (Wijesuriya et al, 2007; Lorist et al., 2005; Trejo et al., 2005; Cheng, 2011). Так, Трейо обнаружил, что после трех часов решения арифметических задач субъективная оценка по шкалам энергичность и спокойствие значимо снижаются, а значение по шкале усталость – значимо возрастает (Trejo et al, 2005).

Таким образом, в целом можно заключить, что на субъективном уровне все полиморфизмы гена DRD2 испытывают утомление, и значимых различий в субъективных оценках между полиморфизмами выявлено не было.

Поведенческие показатели

В поведенческих реакциях было обнаружено значимое снижение скорости в простой зрительно-моторной реакции, что может свидетельствовать о том, что испытуемые испытывали состояние утомления. Также наблюдалось увеличение скорости реакции выбора с од-

новременным увеличением количества ошибок. Это может также говорить о том, что испытуемые испытывали утомление и, пытаясь сохранить высокую скорость выполнения задания, они жертвовали точностью его выполнения. Различные исследования показали уменьшение скорости в ПЗМР с развитием умственного утомления (Lorist et al, 2005; Boksem et al, 2006; Trejo et al, 2005). Некоторые авторы обнаружили, что при выполнении реакции выбора после длительной когнитивной нагрузки, наблюдается не увеличение времени реакции, а ее снижение (т.е. увеличение скорости), и вместе с этим возрастает количество ошибок. Этот эффект был назван «Компромиссом скорости и точности» (Wickelgren, 1977; Wood, 1976; Sternberg, 2004). Разные исследователи предлагали различные теории объяснения этого феномена. Одной из основных является теория о том, что с увеличением времени выполнения задания, то есть с возрастанием утомления

происходит смещение отношения между контролируемыми ответами на стимул и случайными ответами на него, который по латенции гораздо короче контролируемого. И по мере увеличения утомления это соотношение смещается в сторону случайных ответов. Таким образом, при увеличении утомления происходит уменьшение скорости ответа и возрастание количества ошибок (Ollman, 1966; Yellott, 1971). Еще одной теорией, объясняющей уменьшение времени реакции выбора после длительной когнитивной нагрузки является гипотеза о том, что во время выполнения задания у испытуемого постоянно копится информация о уже выполненных заданиях, что позволяет ему быстрее отвечать на стимул, но из-за влияния утомления на когнитивную сферу происходит увеличение количества ошибок (Knight, 1974).

Интересным фактом является то, что группа носителей полиморфизма A2A2 («A1»), который, как мы предполагали, будет показывать меньшее развитие утомления, характеризуется в ПЗМР и РВ значимо более медленным временем реакции и до и после длительной когнитивной нагрузки, по сравнению с носителями полиморфизмов A1A1 и A1A2 («A1+»). Стоит отметить, что динамика увеличения ошибок у всех полиморфизмов одинакова и по количеству ошибок генотипы не различаются ни до, ни после утомления. При этом направленность динамики изменения времени реакции после утомления у всех полиморфизмов примерно одинакова. Это означает, что полиморфизмы различаются в ПЗМР и РВ не динамикой развития утомления, а физиологической предрасположенностью к сенсорной обработке информации.

В максимальном теппинге носители A2A2 («A1») полиморфизма характеризуются значимым увеличением скорости после когнитивной нагрузки, тогда как у «A1+» группы наблюдается замедление скорости, но незначимое.

Максимальный теппинг отражает моторный компонент – физиологическую способность организма к мышечному сокращению, которая зависит, в том числе и от активности мотонейронов. В ПЗМР время реакции включает в себя помимо моторного компонента (непосредственной реакции), также и информационный

компонент (восприятие стимула). В РВ время реакции включает в себя, помимо вышеперечисленных компонентов, еще и когнитивный компонент (процесс оценки и принятия решения, какую кнопку нажать). Согласно полученным экспериментальным данным, в ПЗМР время реакции у двух групп («A1+» и «A1») значимо различается. В РВ – также наблюдается значимое различие двух групп полиморфизмов. В максимальном теппинге группы характеризуются разнонаправленной динамикой изменения скорости реакции до и после утомления, но незначимо.

Полученные результаты позволяют предположить положительную роль дофамина в обеспечении протекания информационной обработки. Об этом свидетельствует тот факт, что носители полиморфизмов A1A1 и A1A2, которые характеризуются меньшей плотностью рецепторов к дофамину, отличаются значимо более высокой скоростью реагирования в ПЗМР и РВ, по сравнению с носителями A2A2 полиморфизма. При этом более значимые результаты получены в реакции выбора, которая требует гораздо большей информационной обработки. Данные максимального теппинга могут свидетельствовать о том, что у A2A2 носителей развитие утомления происходит медленнее, чем у A1A1+A1A2, так как они характеризуются ускорением скорости после длительной когнитивной нагрузки, тогда как носители A1-аллеля – характеризуются замедлением скорости. Родригес показал, что изменения в максимальном теппинге имеют центральное происхождение (Rodrigues, 2009). Таким образом, увеличение скорости в максимальном теппинге связано с большей активацией мотонейронов в головном мозге.

ЭЭГ показатели

Индивидуальный альфа ритм

В ходе анализа индивидуальной частоты альфа-ритма, были также получены интересные результаты. Показано, что носители A1-аллеля характеризуются большим снижением ИАР после утомления, преимущественно в правом полушарии. Тогда как у группы «A1-» такого значимого снижения обнаружено не было. У группы «A1-» снижение ИАР в среднем

происходит с 9,86 Гц до 9,82 Гц. А у группы «A1+» – с 10,05 Гц до 9,57 Гц.

Таким образом, мы видим, что группа «A1+» характеризуется не только меньшим снижением ИАР, но и более высокой его частотой как до, так и после утомления. В ряде исследований было показано, что пик альфа ритма положительно коррелирует с такими процессами, как внимание, память, скорость сенсорной обработки (Angelakis, 2004; Klimesh, 1999). Климеш показал, что испытуемые с высокими мнестическими способностями и высокой скоростью обработки информации характеризуются частотой альфа пика в среднем на 1 Гц большей по сравнению с контрольной группой (Klimesh, 1996, 1997). Испытуемые со сниженными мнестическими способностями характеризуются снижением пика альфа ритма во время выполнения заданий на память, а испытуемые с высокими мнестическими способностями характеризуются стабильностью пика альфа ритма в различных условиях (Klimesh, 93). При длительном выполнении когнитивных заданий многие авторы отмечают снижение индивидуальной частоты альфа ритма (Angelakis, 2004; Klimesh, 1999; Jap, 2009; Lal et al, 2007).

В целом, полученные результаты соответствуют данным предыдущих исследований, согласно которым считается, что максимальный альфа ритм регистрируется в затылочных и теменных областях при закрытых глазах (Кропотов, 2010; Голубева, 2005). В ряде работ было также показано увеличение мощности альфа ритма при умственном утомлении (Boksem et al, 2006; Trejo et al, 2005; Jap, 2009). Хотя некоторые исследователи отмечают уменьшение мощности альфа ритма после длительной когнитивной нагрузки (Lal et al, 2007; Cheng, 2011). Климеш считает, что снижение мощности альфа ритма после когнитивной нагрузки, например, после арифметических задач происходит из-за того, что такая деятельность требует участия рабочей памяти, что в свою очередь приводит к подавлению альфа ритма на ЭЭГ (Klimesh, 1997).

Индекс утомления

Индекс утомления отражает отношение медленных мозговых ритмов к быстрым ((альфа+тета)/бета). Буди Томас Джэп в своем исследовании показал,

что алгоритм (альфа+тета)/бета имеет более сильное увеличение по сравнению с другими индексами (альфа/бета, (альфа+тета)/(альфа+бета), тета/бета) и является наиболее чувствительным к изменениям функционального состояния (Жар, 2009). Ченг с соавторами также продемонстрировали, что индекс (альфа+тета)/бета показывает более значимое изменение после длительной когнитивной нагрузки, по сравнению с другими индексами (тета/альфа, бета/альфа) (Cheng, 2011).

В нашем исследовании по показателям индекса утомления значимых различий между группами «A1+» и «A1-» полиморфизмами обнаружено не было. У группы «A1+» увеличение индекса

утомления наблюдается в среднем с 3,51 до 4,56. У группы «A1-» увеличение ИУ наблюдается в среднем с 4,18 до 5,15.

Заключение

В настоящем исследовании мы в целом подтвердили нашу гипотезу о том, что носители полиморфизма A2A2 гена DRD2 характеризуются меньшим развитием утомления в условиях длительной когнитивной нагрузки по сравнению с носителями A1 аллеля (A1A1 и A1A2 полиморфизмы) по комплексу параметров (субъективных, поведенческих и электрофизиологических). Группа «A1+» – носители A1A1 и A1A2 полиморфизмов,

ассоциированных с меньшей плотностью рецепторов дофамина и, соответственно, с меньшим его уровнем, характеризуется снижением индивидуальной частоты альфа-ритма в обоих полушариях после когнитивной нагрузки, но при этом увеличением скорости простой зрительно-моторной реакции и реакции выбора. Группа «A-» характеризуется отсутствием изменений индивидуального альфа-ритма и более быстрым и стабильным значением максимального тепшинга. Полученные результаты свидетельствуют о положительной роли дофамина в развитии утомления.

Исследование выполнено при поддержке гранта РГНФ № 14-06-00698а

Литература:

- Голубева Э.А. Способности. Личность. Индивидуальность. – Дубна: «Феникс+», 2005. – 512 с.
- Зинченко Ю.П., Тоневицкий А.Г., Веракса А.Н., Исайчев С.А., Леонов С.В., Меньшикова Г.Я., Стрелков Ю.К., Сысоева О.В., Черноризов А.М. Психология спорта. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2011 – надо – Зинченко Ю.П., Тоневицкий А.Г., Веракса А.Н. и др. Психология спорта. – Москва: Изд-во Моск. ун-та, 2011.
- Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. – Санкт-Петербург, 2010. – 506 с.
- Angelakis, E., Lubar, J.F., Stathopoulou, S., & Kounios, J. (2004) Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clin Neurophysiol. Apr*; 115(4):887-97. doi: 10.1016/j.clinph.2003.11.034
- Barnes, J.M., Dean, A.J., Nandam, L.S., & O'Connell, R.G. (2011) The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes. *Biological Psychiatry*. Vol. 69, Issue 12, 127-143. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.040
- Binnie, C.D., Cooper, R., Mauguiere, F., Prior, P., & Tedman, B. (2003) Electroencephalography, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 2.
- Blomstrand, E. (2001) Amino acids and central fatigue. *Amino Acids*. Vol. 20, 25-34. doi: 10.1007/s007260170063
- Blum, K., Braverman, E.R., Wu, S., Cull, J.G., Chen, T.J., & Gill, J. (1997) Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Molecular Psychiatry*. Vol. 2, 239-246. doi: 10.1038/sj.mp.4000261
- Boksem, M.A., Meijman, T.F., & Lorist, M.M. (2006) Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol* 72: 123–132. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.007
- Bolton, J.L., Marioni, R.E., Deary, I.J., Harris, S.E., Stewart, M.C., Murray, G.D., Fowkes, F.G.R., & Price, J.F. (2010) Association between polymorphisms of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function. *Behavior Genetics*. Vol. 40, 630-638; doi: 10.1007/s10519-010-9372-y
- Cheng, Shyh-Yueh & Hsu, Hong-Te (2011) Mental Fatigue Measurement Using EEG, Risk Management Trends, Giancarlo Nota (Ed.), ISBN: 978-953-307-314-9.
- Davis, J.M., Alderson, N.L., & Welsh, R.S. (2000) Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 72, 573-8.
- Davis, J.M., & Bailey, S.P. (1997) Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine and Science in Sport and Exercise*. Vol. 29, 1, 45-57; doi: 10.1097/00005768-199701000-00008
- Epstein, H.T. (1980) EEG developmental stages. *Developmental Psychobiology*. Vol. 13, 629–631. doi: 10.1002/dev.420130608
- Farde, L., Gustavsson, J.P., & Jonsson, E. (1997) D2 dopamine receptors and personality traits. *Nature*; 385-590. doi: 10.1038/385590a0
- Fernandez, T., Harmony, T., Rodriguez, M., Reyes, A., Marosi, E., & Bernal, J. (1993) Test–retest reliability of EEG spectral parameters during cognitive tasks: I. Absolute and relative power. *International Journal of Neuroscience*. Vol. 68, 255– 261. doi: 10.3109/00207459308994280
- Fernstrom, J.D., & Fernstrom, M.H. (2006) Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *Journal of Nutrition*. Vol. 136, 2, 553-559;
- Foley, T.E., & Fleshner, M. (2008) Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *NeuroMolecular Medicine*. Vol. 10, 67-80; doi:10.1007/s12017-008-8032-3
- Goljahani, A., D'Avanzo, C., Schiff, S., Amodio, P., Bisiacchi, P., & Sparacino, G. (2012) A novel method for the determination of the EEG individual alpha frequency. *Neuroimage*. Vol. 60, 774-786. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.001
- Gosso, M.F., de Geus, E.J.C., Polderman, T.J.C., Boomsma, D.I., Heutink, P., & Posthuma, D. (2008) Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *The American Journal of Human Genetics*. Vol. 16, 1075-1082. doi: 10.1038/ejhg.2008.57
- Jap, Budi Thomas, Lal, Sara, Fischer, Peter, & Bekiaris, Evangelos (2009) Using EEG spectral components to assess algorithms for detecting fatigue. *Expert Systems with Applications*. Volume 36, Issue 2, Part 1, 2352-2359.

- Joyce, N.J., Sapp, D.W., & Marshall, J.F. (1986) Human striatal dopamine receptors are organized in compartments. *PNAS*. Vol. 83, 8002-8006. doi: 10.1073/pnas.83.20.8002
- Kaasinen, V., Aalto, S., Nagren, K., & Rinne, J.O. (2004) Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. Vol. 19, 11, 1348-1351. doi: 10.1002/mds.20191
- Khaustova, S.A., Shkurnikov, M.U., & Tonevitsky, A.G. (2010) Short highly intense exercise causes changes in salivary concentrations of hydrocortisone and secretory IgA. *Bull. Exp. Biol. Med.* Vol. 149, 5, 635-9. doi: 10.1007/s10517-010-1012-2
- Kidd, K.K., Morar, B., Castiglione, C.M., Zhao, H., Pakstis, A.J., & Speed, W.C. et al. (1998) A global survey of haplotype frequencies and linkage disequilibrium at the DRD2 locus. *Human Genetics*. Vol. 103, 2, 211-227. doi: 10.1007/s004390050809
- Klimesch, W., Schimke, H., & Pfurtscheller, G. (1993) Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topography*, 5, 241-251. doi: 10.1007/BF01128991
- Klimesch, W. (1996) Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol*. doi: 10.1016/S0167-8760(96)00057-8
- Klimesch, W. (1997) EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*. 26, 319-340. doi: 10.1016/S0167-8760(97)00773-3
- Klimesch, Wolfgang (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*. 29, 169-195. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
- Knight, J.L. (1974) Speed-accuracy tradeoff in double stimulation: Effects on the first response. *Memory & Cognition*, Vol. 2, 3, 522-532. doi: 10.3758/BF03196915
- Lal, Sara & Bekiaris, Evangelos (2007) The Reliability of Sensing Fatigue from Neurophysiology. *AusWireless 2006: International Conference on Wireless Broadband and Ultra Wideband Communications Proceedings*. EEG-based Estimation of Cognitive Fatigue. URL.: <http://hdl.handle.net/10453/19642>. - (reference date: 09.08.2016)
- Lorist, Monique, Boksem, Maarten, Ridderinkhof, Richard (2005) Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Cognitive Brain Research*. 24, 199- 205; doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018
- Malyuchenko, N., Schegolkova, J., Kulikova, M., Timofeeva, M., Shlepzova, V., Sysoeva, O., Ivanitsky, A., & Tonevitsky, A. (2010) Effects of Genetic Variations in the Dopaminergic System on Fatigue in Humans: Gender Aspects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 149, 226-232; doi: 10.1007/s10517-010-0913-4
- Meeusen, R., & Watson, P. (2007) Amino acids and the brain: do they play a role in "central fatigue"? *International journal of sport nutrition and exercise*. Suppl. 17, 37-46;
- Newsholme, E.A., & Blomstrand, E. (1995) Tryptophan 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 384, 315-320; doi: 10.1007/978-1-4899-1016-5_25
- Newsholme, E.A., Blomstrand, E., & Ekblom, B. (1992) Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. *British Medical Bulletin*. Vol. 48, 477-95;
- Nieouillon, André (2002) Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*. Vol. 67, Issue 1, 53-83; doi: 10.1016/S0301-0082(02)00011-4
- Ollman, R. (1966) Fast guess in choice reaction time. *Psychonomic Science*. 6, 155-156; doi: 10.3758/BF03328004
- Petersen, I., & Eeg-Olofsson, O. (1971) The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years - Non-paroxysmal activity. *Neuropädiatrie*. Vol. 2, 375-404; doi: 10.1055/s-0028-1091786
- Polikanova, I.S., Sysoeva, O.V., & Tonevitsky, A.G. (2012) Association between serotonin transporter (5HTT) and mental fatigue development. *Psikhologicheskie Issledovaniya*, Vol. 5, 24, 7. <http://psystudy.ru> (in Russian, abstr. in English) - (reference date: 09.08.2016).
- Reuter, M., Roth, S., Holve, K., & Hennig, J. (2006) Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study. *Brain Research*. Vol. 1069, 190-197. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.046
- Ritchie, T., & Noble, E.P. (2003) Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochemical Research*. Vol. 28, 73-82; doi: 10.1023/A:1021648128758
- Rodrigues, Julian, Mastaglia, Frank, & Thickbroom, Gary (2009) Rapid slowing of maximal finger movement rate: fatigue of central motor control? *Exp Brain Res*. doi: 10.1007/s00221-009-1886-2
- Salamone, J.D. (2010a) Involvement of nucleus accumbens dopamine in behavioral activation and effort-related functions. In: Eds. Iversen L.L., Iversen S.D., Dunnett S.B., & Bjorkland A. *Dopamine handbook*. Oxford, UK, Oxford University Press.
- Salamone, J.D. (2010b) Motor function and motivation. In: Eds. Koob, G., Le Moal, M., Thompson, R.F. *Encyclopedia of behavioral neuroscience*. Vol. 3. Oxford, Academic Press, 267-276. doi: 10.1016/B978-0-08-045396-5.00247-5
- Salamone, J.D., Aderman, J.E., Sokolowski, J.D., & Cousins, M.S. (1999) Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: Neurochemical and behavioral studies. *Psychobiology*. Vol. 27, 236-247.
- Shkurnikov, M.U. et al. (2008) Free testosterone as marker of adaptation to medium-intensive exercise. *Bull. Exp. Biol. Med.* Vol. 146, 3, 354-7. doi: 10.1007/s10517-008-0292-2
- Sternberg, Saul (2004) Reaction-Time Experimentation. *Psychology 600-301/ Proseminar in Psychological Methods*. Spring Semester.
- Thompson, J. et al. (1997) D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: Reduced D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. Vol. 7, 6, 479-484. doi: 10.1097/00008571-199712000-00006
- Trejo, L., Knuth, K., Prado, R., Rosipal, R., Kubitz, K. Kochavi, R., Matthews, B., & Zhang, Y. (2007). EEG-Based Estimation of Mental Fatigue: Convergent Evidence for a Three-State Model. *HCI International 2007 and Augmented Cognition International Conference*, Beijing, 22-27 July 2007. In D.D. Schmorow, & L.M. Reeves (Eds.), *Augmented Cognition, HCII 2007, LNAI 4565*, 201-211. New York: Springer LNCS.
- Tsai, S.J., Yu, Y.W., Lin, C.H., Chen, T.J., Chen, S.P., & Hong, C.J. (2002) Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology*. Vol. 45, 128-1. doi: 10.1159/000054951
- Trejo, L., Knuth, K., Prado, R., Rosipal, R., Kubitz, K. Kochavi, R., Matthews, B., & Zhang, Y. (2007). EEG-Based Estimation of Mental Fatigue: Convergent

- Evidence for a Three-State Model. HCI International 2007 and Augmented Cognition International Conference, Beijing, 22-27 July 2007. In D.D. Schmorrow, & L.M. Reeves (Eds.), *Augmented Cognition, HCI 2007, LNAI 4565*, 201-211. New York: Springer LNCS. doi: 10.1007/978-3-540-73216-7_23
- Wickelgren, Wayne (1977) Speed-accuracy tradeoff and information processing dynamics. *Acta Psychologica*. Volume 41, Issue 1, February 1977, 67-85; doi: 10.1016/0001-6918(77)90012-9
- Wijesuriya, Nirupama, Tran, Yvonne, Craig, Ashley (2007) The psychophysiological determinants of fatigue. *Int J Psychophysiol*. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.08.005
- Wood, C.C., & Jennings, J.R. (1976) Speed-accuracy tradeoff functions in choice reaction time: Experimental designs and computational procedures. *Perception & Psychophysics*. Vol. 19, 92-102; doi: 10.3758/BF03199392
- Yellott, John (1971) Correction for fast guessing and the speed-accuracy tradeoff in choice reaction time, *Journal of Mathematical Psychology*. 8, 159-199. doi: 10.1016/0022-2496(71)90011-3

References:

- Angelakis, E., Lubar, J.F., Stathopoulou, S., & Kounios, J. (2004) Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clin Neurophysiol*. Apr; 115(4):887-97. doi: 10.1016/j.clinph.2003.11.034
- Barnes, J.M., Dean, A.J., Nandam, L.S., & O'Connell, R.G. (2011) The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes. *Biological Psychiatry*. Vol. 69, Issue 12, 127-143. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.040
- Binnie, C.D., Cooper, R., Mauguire, F., Prior, P., & Tedman, B. (2003) Electroencephalography, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. *Clinical Neurophysiology*. Vol. 2.
- Blomstrand, E. (2001) Amino acids and central fatigue. *Amino Acids*. Vol. 20, 25-34. doi: 10.1007/s007260170063
- Blum, K., Braverman, E.R., Wu, S., Cull, J.G., Chen, T.J., & Gill, J. (1997) Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Molecular Psychiatry*. Vol. 2, 239-246. doi: 10.1038/sj.mp.4000261
- Boksem, M.A., Meijman, T.F., & Lorist, M.M. (2006) Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol* 72: 123-132. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.007
- Bolton, J.L., Marioni, R.E., Deary, I.J., Harris, S.E., Stewart, M.C., Murray, G.D., Fowkes, F.G.R., & Price, J.F. (2010) Association between polymorphisms of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function. *Behavior Genetics*. Vol. 40, 630-638; doi: 10.1007/s10519-010-9372-y
- Cheng, Shyh-Yueh & Hsu, Hong-Te (2011) Mental Fatigue Measurement Using EEG, Risk Management Trends, Giancarlo Nota (Ed.), ISBN: 978-953-307-314-9.
- Davis, J.M., Alderson, N.L., & Welsh, R.S. (2000) Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 72, 573-8.
- Davis, J.M., & Bailey, S.P. (1997) Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine and Science in Sport and Exercise*. Vol. 29, 1, 45-57; doi: 10.1097/00005768-199701000-00008
- Epstein, H.T. (1980) EEG developmental stages. *Developmental Psychobiology*. Vol. 13, 629-631. doi: 10.1002/dev.420130608
- Farde, L., Gustavsson, J.P., & Jonsson, E. (1997) D2 dopamine receptors and personality traits. *Nature*; 385-590. doi: 10.1038/385590a0
- Fernandez, T., Harmony, T., Rodriguez, M., Reyes, A., Marosi, E., & Bernal, J. (1993) Test-retest reliability of EEG spectral parameters during cognitive tasks: I. Absolute and relative power. *International Journal of Neuroscience*. Vol. 68, 255-261. doi: 10.3109/00207459308994280
- Fernstrom, J.D., & Fernstrom, M.H. (2006) Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *Journal of Nutrition*. Vol. 136, 2, 553-559;
- Foley, T.E., & Fleshner, M. (2008) Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *NeuroMolecular Medicine*. Vol. 10, 67-80; doi:10.1007/s12017-008-8032-3
- Goljahani, A., D'Avanzo, C., Schiff, S., Amodio, P., Bisiacchi, P., & Sparacino, G. (2012) A novel method for the determination of the EEG individual alpha frequency. *Тужкцишьфны*. Vol. 60, 774-786. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.001
- Golubeva, E.A. (2005) Abilities. Personality. Individuality. Dubna, «Fenix +», 512.
- Gosso, M.F., de Geus, E.J.C., Polderman, T.J.C., Boomsma, D.I., Heutink, P., & Posthuma, D. (2008) Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *The American Journal of Human Genetics*. Vol. 16, 1075-1082. doi: 10.1038/ejhg.2008.57
- Jap, Budi Thomas, Lal, Sara, Fischer, Peter, & Bekiaris, Evangelos (2009) Using EEG spectral components to assess algorithms for detecting fatigue. *Expert Systems with Applications*. Volume 36, Issue 2, Part 1, 2352-2359.
- Joyce, N.J., Sapp, D.W., & Marshall, J.F. (1986) Human striatal dopamine receptors are organized in compartments. *PNAS*. Vol. 83, 8002-8006. doi: 10.1073/pnas.83.20.8002
- Kaasinen, V., Aalto, S., Nagren, K., & Rinne, J.O. (2004) Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. Vol. 19, 11, 1348-1351. doi: 10.1002/mds.20191
- Khaustova, S.A., Shkurnikov, M.U., & Tonevitsky, A.G. (2010) Short highly intense exercise causes changes in salivary concentrations of hydrocortisone and secretory IgA. *Bull. Exp. Biol. Med.*. Vol. 149, 5, 635-9. doi: 10.1007/s10517-010-1012-2
- Kidd, K.K., Morar, B., Castiglione, C.M., Zhao, H., Pakstis, A.J., & Speed, W.C. et al. (1998) A global survey of haplotype frequencies and linkage disequilibrium at the DRD2 locus. *Human Genetics*. Vol. 103, 2, 211-227. doi: 10.1007/s004390050809
- Klimesch, W., Schimke, H., & Pfurtscheller, G. (1993) Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topography*, 5, 241-251. doi: 10.1007/BF01128991
- Klimesch, W. (1996) Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int J Psychophysiol*. doi: 10.1016/S0167-8760(96)00057-8
- Klimesch, W. (1997) EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*. 26, 319-340. doi: 10.1016/S0167-8760(97)00773-3

- Klimesch, Wolfgang (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*. 29,169–195. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
- Knight, J.L. (1974) Speed-accuracy tradeoff in double stimulation: Effects on the first response. *Memory & Cognition*, Vol. 2, 3, 522-532. doi: 10.3758/BF03196915
- Kropotov, Yu.D. (2010) Quantitative EEG, cognitive human-induced brain potentials and Neural. St. Petersburg, 506.
- Lal, Sara & Bekiaris, Evangelos (2007) The Reliability of Sensing Fatigue from Neurophysiology. AusWireless 2006: International Conference on Wireless Broadband and Ultra Wideband Communications Proceedings. EEG-based Estimation of Cognitive Fatigue. URL: <http://hdl.handle.net/10453/19642>. - (reference date: 09.08.2016)
- Lorist, Monique, Boksem, Maarten, Ridderinkhof, Richard (2005) Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Cognitive Brain Research*. 24, 199– 205; doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018
- Malyuchenko, N., Schegolkova, J., Kulikova, M., Timofeeva, M., Shlepzova, V., Sysoeva, O., Ivanitsky, A., & Tonevitsky, A. (2010) Effects of Genetic Variations in the Dopaminergic System on Fatigue in Humans: Gender Aspects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 149, 226-232; doi: 10.1007/s10517-010-0913-4
- Meeusen, R., & Watson, P. (2007) Amino acids and the brain: do they play a role in “central fatigue”? *International journal of sport nutrition and exercise*. Suppl. 17, 37-46;
- Newsholme, E.A., & Blomstrand, E. (1995) Tryptophan 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 384, 315-320; doi: 10.1007/978-1-4899-1016-5_25
- Newsholme, E.A., Blomstrand, E., & Ekblom, B. (1992) Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. *British Medical Bulletin*. Vol. 48, 477–95;
- Nieouillon, André (2002) Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*. Vol. 67, Issue 1, 53–83; doi: 10.1016/S0301-0082(02)00011-4
- Ollman, R. (1966) Fast guess in choice reaction time. *Psychonomic Science*. 6, 155-156; doi: 10.3758/BF03328004
- Petersen, I., & Eeg-Olofsson, O. (1971) The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years – Non-paroxysmal activity. *Neuropädiatrie*. Vol. 2, 375–404; doi: 10.1055/s-0028-1091786
- Polikanova, I.S., Sysoeva, O.V., & Tonevitsky, A.G. (2012) Association between serotonin transporter (5HTT) and mental fatigue development. *Psikhologicheskie Issledovaniya*, Vol. 5, 24, 7. URL: <http://psystudy.ru> (in Russian, abstr. in English). - (reference date: 09.08.2016)
- Reuter, M., Roth, S., Holve, K., & Hennig, J. (2006) Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study. *Brain Research*. Vol. 1069, 190-197. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.046
- Ritchie, T., & Noble, E.P. (2003) Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochemical Research*. Vol. 28, 73-82; doi: 10.1023/A:1021648128758
- Rodrigues, Julian, Mastaglia, Frank, & Thickbroom, Gary (2009) Rapid slowing of maximal finger movement rate: fatigue of central motor control? *Exp Brain Res*. doi: 10.1007/s00221-009-1886-2
- Salamone, J.D. (2010a) Involvement of nucleus accumbens dopamine in behavioral activation and effort-related functions. In: Eds. Iversen L.L., Iversen S.D., Dunnett S.B., & Bjorkland A. *Dopamine handbook*. Oxford, UK, Oxford University Press.
- Salamone, J.D. (2010b) Motor function and motivation. In: Eds. Koob, G., Le Moal, M., Thompson, R.F. *Encyclopedia of behavioral neuroscience*. Vol. 3. Oxford, Academic Press, 267–276. doi: 10.1016/B978-0-08-045396-5.00247-5
- Salamone, J.D., Aberman, J.E., Sokolowski, J.D., & Cousins, M.S. (1999) Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: Neurochemical and behavioral studies. *Psychobiology*. Vol. 27, 236-247.
- Shkurnikov, M.U. et al. (2008) Free testosterone as marker of adaptation to medium-intensive exercise. *Bull. Exp. Biol. Med.* Vol. 146, 3, 354–7. doi: 10.1007/s10517-008-0292-2
- Sternberg, Saul (2004) Reaction-Time Experimentation. *Psychology 600-301/ Proseminar in Psychological Methods*. Spring Semester.
- Thompson, J. et al. (1997) D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: Reduced D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*. Vol. 7, 6, 479-484. doi: 10.1097/00008571-199712000-00006
- Tsai, S.J., Yu, Y.W., Lin, C.H., Chen, T.J., Chen, S.P., & Hong, C.J. (2002) Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology*. Vol. 45, 128-1. doi: 10.1159/000054951
- Trejo, L., Knuth, K., Prado, R., Rosipal, R., Kubitz, K. Kochavi, R., Matthews, B., & Zhang, Y. (2007). EEG-Based Estimation of Mental Fatigue: Convergent Evidence for a Three-State Model. HCl International 2007 and Augmented Cognition International Conference, Beijing, 22-27 July 2007. In D.D. Schmorow, & L.M. Reeves (Eds.), *Augmented Cognition, HCII 2007, LNAI 4565*, 201-211. New York: Springer LNCS. doi: 10.1007/978-3-540-73216-7_23
- Wickelgren, Wayne (1977) Speed-accuracy tradeoff and information processing dynamics. *Acta Psychologica*. Volume 41, Issue 1, February 1977, 67–85; doi: 10.1016/0001-6918(77)90012-9
- Wijesuriya, Nirupama, Tran, Yvonne, Craig, Ashley (2007) The psychophysiological determinants of fatigue. *Int J Psychophysiol*. 10.1016/j.ijpsycho.2006.08.005
- Wood, C.C., & Jennings, J.R. (1976) Speed-accuracy tradeoff functions in choice reaction time: Experimental designs and computational procedures. *Perception & Psychophysics*. Vol. 19, 92-102; doi: 10.3758/BF03199392
- Yellott, John (1971) Correction for fast guessing and the speed-accuracy tradeoff in choice reaction time, *Оцкктфд ща Ьферуьфешсфд Зынсрицидцн*. 8, 159-199. doi: 10.1016/0022-2496(71)90011-3
- Zinchenko, Yu.P., Tonevitsky, A.G., Veraksa, A.N., Isaichev, S.A., Leonov, S.V., Menshikova, G.Ya., Strelkov, Yu.K., Sysoev, O.V., & Chernorizov, A.M. (2011) *Sports Psychology*. Moscow, Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta.