

Психофизиологические и молекулярно-генетические корреляты утомления

Поликанова И.С.,

*кандидат психологических наук, Москва, Россия,
irinapolikanova@mail.ru*

Леонов С.В.,

*кандидат психологических наук, доцент кафедры методологии психологии факультета психологии МГУ
имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия,
svleonov@gmail.com*

Настоящая статья посвящена теоретическому обзору в области изучения утомления и, в частности, современным данным о психофизиологических и молекулярно-генетических коррелятах утомления. В настоящее время существует множество методов, используемых для оценки утомления и других функциональных состояний: субъективные, поведенческие и психофизиологические методы. Прежде исследования в области утомления в основном были направлены на поиск какого-либо объективного индикатора данного состояния. В современных же исследованиях акцент делается на комплексном подходе. В последние годы огромное развитие получила молекулярная биология, что отразилось на качественном улучшении и росте числа исследований и публикаций, демонстрирующих связь между наличием определенных полиморфизмов генов и проявлением поведенческих паттернов или физиологических реакций. Таким образом, в настоящей работе сделана попытка отразить существующие психофизиологические и молекулярно-генетические корреляты утомления.

Ключевые слова: ЭЭГ, утомление, когнитивная нагрузка, дофамин, серотонин.

Для цитаты:

Поликанова И.С., Леонов С.В. Психофизиологические и молекулярно-генетические корреляты утомления [Электронный ресурс] // Современная зарубежная психология. 2016. Т. 5. № 4. С. 24–35. doi:10.17759/jmfp.2016050403

For citation:

Polikanova I.S., Leonov S.V. Psychophysiological and molecular genetic correlates of fatigue [Elektronnyi resurs]. *Journal of Modern Foreign Psychology*, 2016. Vol. 5, no. 4, pp. 24–35. doi: 10.17759/jmfp.2016050403 (In Russ., Abstr. in Engl.).

Настоящая статья посвящена теоретическому обзору в области изучения утомления и, в частности, современным данным об электрофизиологических и молекулярно-генетических коррелятах утомления. Проблема изучения утомления насчитывает почти 140-летнюю историю. Одной из первых попыток научно подойти к ее исследованию можно назвать книгу Ф.Ф. Эрисмана «Профессиональная гигиена или гигиена умственного и физического труда» [5], в которой он обозначил проблему работоспособности и подошел к рассмотрению человека не как «работающей машины», а с точки зрения личности.

В настоящее время существует множество методов, используемых для оценки утомления и других функциональных состояний. Практически все методы можно разделить на три основные группы: 1) физиологические и психофизиологические методы; 2) поведенческие методы; 3) субъективные методы [4].

Исследования в области изучения утомления направлены, как правило, на поиск объективных коррелятов данного состояния, отражающихся в динамике функциональных состояний организма. Хорошим примером таких коррелятов являются поведенческие (время реакции), физиологические (частота сердечных сокращений (ЧСС), дыхание и др.) и электрофизиологические (электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электро-

миограмма (ЭМГ), кожно-гальваническая реакция (КГР)) показатели. В настоящее время самыми распространенными методиками для диагностики и изучения утомления являются время реакции (ВР) и ЭЭГ.

В последние годы огромное развитие получили различные направления в области медицинских и биотехнологических наук. Вместе с этим сильно расширились методологическая и технологическая базы, что также отразилось на качественном улучшении исследований, в том числе в области нейронаук и психофизиологии, а соответственно, и на росте количества публикаций, демонстрирующих связи между наличием определенных полиморфизмов генов и проявлением поведенческих паттернов или физиологических реакций.

Таким образом, в настоящее время помимо перечисленных выше психофизиологических коррелятов утомления, активно изучаются молекулярно-генетические корреляты утомления [4; 43; 55; 54].

Поведенческие корреляты утомления

Утомление является сложным процессом, отражающимся на многих функциональных системах организма, соответственно развитие утомления сопровождается изменением целого комплекса показателей, включающих в себя как субъективные, так и поведенческие, физиологические и психофизиологические [37; 44; 18].

Изменение субъективных показателей обычно определяется с помощью тестов и опросников, в которых испытуемые отмечают свое субъективное состояние до утомления и после. Множество исследований показало, что утомление значимо отражается на субъективном состоянии человека: снижается активность, ухудшается самочувствие [68]; уменьшаются энергичность, спокойствие и возрастает усталость [44; 28; 20].

При исследовании поведенческих характеристик утомления достаточно часто используются показатели времени реакции. Во многих исследованиях доказано, что после длительной когнитивной нагрузки, например решения арифметических задач, наблюдается значимое увеличение простой зрительно-моторной реакции, которое, в свою очередь, сопровождается снижением точности выполнения задания [44; 18; 28]. При этом некоторые авторы обнаружили, что при выполнении реакции выбора после длительной когнитивной нагрузки наблюдается не увеличение времени реакции, а ее снижение и вместе с этим возрастает количество ошибок. Этот эффект был назван «Компромиссом скорости и точности» [69; 67]. Разные исследователи предлагали различные теории объяснения этого феномена. Одной из основных является теория о том, что с увеличением времени выполнения задания, т. е. с возрастанием утомления, происходит смещение отношения между контролируемым ответом на стимул и случайным ответом на него, который по латенции гораздо короче контролируемого. И по мере увеличения утомления это соотношение смещается в сторону случайных ответов [50; 70]. Таким образом, при увеличении утомления происходит уменьшение скорости ответа и возрастание количества ошибок.

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 об уже выполненных заданиях, что позволяет ему быстрее отвечать на стимул, но из-за влияния утомления на когнитивную сферу происходит увеличение количества ошибок [39].

Электроэнцефалографические индикаторы утомления

В психофизиологии в настоящее время активно используются различные методы, такие, например, как многоканальная электроэнцефалография (ЭЭГ), позволяющая не только четко проследить динамику биоритмов мозга в разных функциональных состояниях и при выполнении различных задач, но также и локализовать данную активность в различных структурах мозга.

Столь же широко используемый метод вызванных потенциалов (ВП) позволяет проследить динамические характеристики ответных реакций мозга на различные задания, например, исследование особенностей внимания или утомления.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) позволяет определять активность в структурах мозга, задействованных в выполнении той или иной когнитивной деятельности, а также активацию в различных областях мозга при различных функциональных состояниях. Комплексный и интегративный подход к использованию данных методов позволяет получать объективное представление о различных процессах, происходящих в мозге, в том числе и о процессе утомления [28; 3; 42; 45; 31; 29; 59; 65; 63].

Многочисленные исследования, проведенные в области психофизиологии утомления, показали, что различные показатели ЭЭГ коррелируют с параметрами утомления. К таким показателям ЭЭГ можно отнести увеличение мощностей медленных ритмов (тета и альфа), индивидуальный альфа ритм, индекс утомления.

В различных исследованиях было показано, что утомление отражается в увеличении мощности альфа-ритма в теменных и затылочных областях, а также в увеличении мощности тета-ритма в лобных областях [18; 28, 20, 65, 40]. М.А.С. Буксем (M.A.S. Boksem) показал, что мощность тета-ритма после длительной когнитивной нагрузки значимо повышается во фронтальных медиальных отведениях, мощность же нижнего альфа-ритма после утомления была выше в теменных областях, а мощность верхнего альфа-ритма была выше в затылочных регионах [18]. Л.Дж. Трейо (L.J. Trejo) показал, что после трех часов непрерывного решения арифметических задач наблюдается значимое увеличение мощности фронтального тета-ритма и теменного альфа-ритма [28]. С. Лэл (S. Lal) и А. Крейг (A. Craig) обнаружили в своем исследовании на примере имитации ситуации вождения у профессиональных водителей и непрофессионалов в двух независимых сериях, что тета-ритм обладает тенденцией к увеличению при длительной когнитивной нагрузке, а также характеризуется высокой степенью воспроизводимости [40]. В другом исследовании С. Лэл (S. Lal) и Е. Бекиарис (E. Bekiaris) показали на примере имитации ситуации вождения у опытных водителей, что ситуация, требующая усиленного внимания в течение длительного времени, отражается на ЭЭГ увеличением мощности тета-ритма и уменьшением мощности альфа-ритма. При проведении повторного эксперимента была доказана достоверность этих данных [40]. С. Ченг (S. Cheng) с соавторами показали, что после трех часов непрерывного решения зрительных арифметических задач наблюдается увеличение мощности тета-ритма и уменьшение мощности альфа [20]. Снижение мощности альфа-ритма после решения арифметических задач некоторые ученые объясняют тем, что подобная когнитивная нагрузка требует задействования рабочей памяти, что в свою очередь приводит к подавлению альфа-ритма на ЭЭГ [38].

Некоторые исследователи отмечают уменьшение бета-ритма во фронтальных областях после длительной когнитивной нагрузки [40], хотя некоторые ученые, наоборот, отмечают увеличение мощности бета-

ритма во время длительного выполнения когнитивных задач. М.А.С. Буксем (M.A.S. Boksem) отмечает увеличение бета-ритма после длительной когнитивной нагрузки во фронтальных отведениях (F3, F4). [18]. В. Климеш (W. Klimesch) предполагает, что увеличение мощности в нижнем бета-диапазоне связан с увеличением усилий, которые необходимо приложить испытуемому для поддержания высокой концентрации внимания во время выполнения заданий [37].

С. Ченг (S. Cheng) с соавторами исследовали также эффективность использования различных алгоритмов, отражающих соотношение мощностей ритмов ЭЭГ, для определения состояния утомления. В своем исследовании они использовали три 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 [20].

Б.Т. Джап (B.T. Jap) с соавторами также исследовали различные алгоритмы вычисления индекса утомления: ((тета+альфа)/бета, альфа/бета, (альфа+тета)/(альфа+бета), тета/бета) [65]. Они, также как и С. Ченг (S. Cheng), показали, что алгоритм (тета+альфа)/бета имеет наибольшее увеличение после длительной когнитивной нагрузки и является наиболее чувствительным к изменениям функционального состояния по сравнению с остальными. Б.Т. Джап (B.T. Jap) отметил, 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 Б.Т. Джап (B.T. Jap) показал увеличение дельта и тета активности во фронтальных, центральных и теменных регионах [65].

Альфа-ритм хорошо видно в состоянии физического и умственного расслабления [7]. На ЭЭГ в спокойном состоянии обычно хорошо видно отдельный пик на частоте альфа-ритма (8–14 Hz). Данный параметр имеет высокую интраиндивидуальную стабильность [62; 21], а также достаточно сильную вариацию между отдельными людьми и изменчивость с возрастом [37]. В исследовании Питерсона было показано, что у взрослого человека среднее значение индивидуального альфа-пика составляет 10.2 ± 0.9 Гц [53]. В ряде исследований было показано, что альфа-пик характеризуется увеличением в течение периода жизни с детства до пубертата [30]. 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 [38]. Существуют различные способы вычисления индивидуального альфа-пика. Одним из основных способов является определение частоты, на которой возникает альфа-пик (индивидуальный альфа-пик).

Другим, также часто используемым, способом является нахождение средневзвешенного центра альфа-ритма (индивидуальная частота альфа-ритма) [37; 52]. Для этого способа для каждого шага частоты в диапазоне альфа-ритма (8–14 Гц) подсчитывается максимальное значение мощности, после чего высчитывает-

ся средневзвешенное значение мощности в альфа-диапазоне и определяется частота альфа-ритма, на которой наблюдается эта мощность [37]. Первый способ определения пика альфа-ритма является исторически более ранним и состоит в определении частоты, на которой наблюдается максимальная мощность альфа-ритма [7]. Но данный метод плохо работает в тех случаях, когда на ЭЭГ наблюдается не один, а несколько пиков альфа-ритма. В таких случаях обычно используется метод определения средневзвешенного пика.

Различные исследования показывают, что пик альфа-ритма положительно коррелирует с успешностью выполнения когнитивных функций, таких как внимание, память, скоростью протекания информационных процессов [37; 52]. Частота индивидуального альфа-ритма возрастает больше в правом полушарии при выполнении зрительных заданий и больше в левом полушарии при выполнении арифметических заданий [52]. В. Климеш (W. Klimesch) 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 [38]. Также В. Климеш (W. Klimesch) 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 [37, 38]. Различные исследования показали, что ряд психических заболеваний также связан со снижением частоты индивидуального альфа-пика – болезнь Альцгеймера, шизофрения, синдром хронического усталости, полушарный инсульт [52].

Молекулярно-генетические корреляты утомления

Многочисленные исследования [43; 44; 46; 47–64] показывают также связь между утомлением и уровнем концентрации некоторых нейромедиаторов. Как правило, к таким нейромедиаторам относятся дофамин и серотонин. Базовый уровень их концентрации зависит от наличия определенных полиморфизмов, определяющих плотность рецепторов к нейромедиатору, скорость его транспортировки или удаления. Р. Меузен (R. Meeusen) показал, что высокая концентрация серотонина ведет к увеличению скорости развития утомления в связи с тем, что серотонин играет важную роль в процессе сна [43]. Повышение же концентрации дофамина и норадреналина ведет к увеличению мотивации и возбуждения [57; 58; 49].

Связь серотонина с утомлением.

Серотонин (5-НТ или 5-hydroxytryptamine) играет важную роль в регуляции эмоционального поведения [41; 8] и эмоционального статуса человека [60; 16]. Серотонинергическая система является одной из важнейших мишеней в лечении таких психических рас-

стройств, как депрессия, тревожность, панические атаки, обсессивно-компульсивный синдром [61].

Серотонинергические нейроны широко распространены в центральной нервной системе, преимущественно они локализованы в ядрах ствола мозга – в ядрах шва [2]. Ядра шва, расположенные в области среднего мозга и моста, иннервируют почти весь мозг и вместе с проекциями из голубого пятна образуют часть восходящей активирующей ретикулярной системы. Серотонинергические нейроны иннервируют обширные области мозга, включающие кору больших полушарий, гиппокамп, бледный шар, миндалину, область гипоталамуса (рис. 1).

Отличительной чертой распределения серотонина в ЦНС является то, что его высвобождает лишь небольшое количество нейронов. Однако они настолько сильно разветвляются, что каждый нейрон посылает тысячи отростков по всей ЦНС. Такая морфология сочетается с физиологической ролью серотонинсодержащих нейронов в модулировании синаптической активности в различных областях ЦНС, в результате чего они регулируют такие глобальные функции, как внимание, пробуждение, цикл «сон–бодрствование» и настроение [4; 2].

Транспортер серотонина (5-HTT) и его связь с утомлением.

В настоящее время много работ посвящено исследованию гена серотонинового транспортера (5-HTT). Переносчик серотонина (5-HT transporter gene, 5-HTT) состоит из 630 аминокислот и играет важную роль в трансмиссии серотонина в головном мозге, а также во многих периферических тканях. Он удаляет серотонин из синаптической щели и определяет величину и продолжительность сигнала на постсинаптической мем-

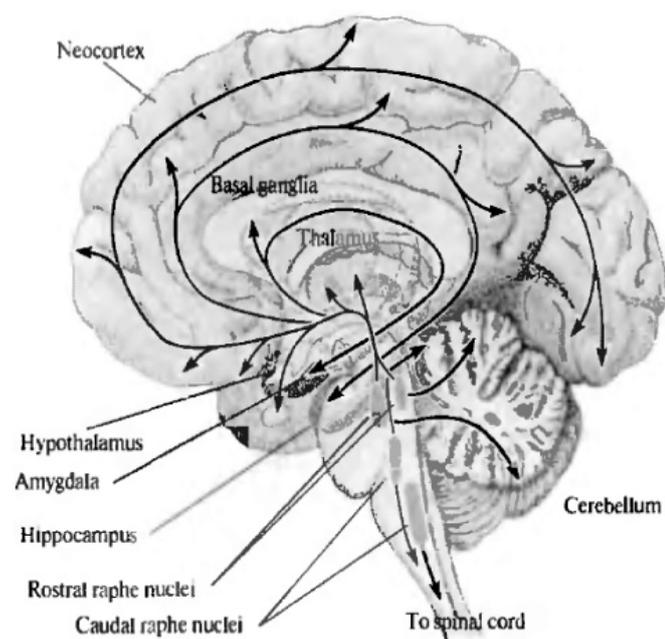


Рис. 1. Серотонинергические пути в мозге человека
(Дж.Г. Николлс и др., 2008) [2]

бране. После выброса серотонина в синапс транспортер перемещает его в пресинаптический нейрон, где он возвращается в нейромедиаторный пул.

Одним из наиболее изученных полиморфизмов является 5HTTLPR (5-HTT gene-linked polymorphic region). Под генетическим полиморфизмом понимается участок гена, для которого в популяции существует более одного варианта нуклеотидной последовательности. Наиболее часто встречаются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP от single nucleotide polymorphism) – замена одного нуклеотида на другой в конкретной точке генома.

В полиморфизме 5HTTLPR обычно выделяют два аллеля – короткий «S» и длинный «L». Короткие и длинные аллели 5-HTTLPR по-разному влияют на транспортер серотонина, они приводят к различиям в мРНК, плотности белка и активности серотонина в головном мозге. При коротком аллеле (S) транспортер серотонина в меньшей степени представлен на пресинаптической мембране, чем при длинном (L). При наличии одной или двух S аллелей транскрипция 5-HTT снижается на 60–0% в головном мозге и на 30–40% в лимфоцитах по сравнению с гомозиготой по L аллели [4].

Ряд авторов в свою очередь связывают скорость развития утомления с наличием определенных полиморфизмов гена 5HTT. В частности, было показано, что наличие полиморфизма S в гене 5HTT ведет к более быстрому развитию утомления, по сравнению с LL полиморфизмом [43; 24; 66].

Так, Х. Викар (H. Weicker) исследовал, как пароксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) влияет на выносливость атлетов, выполняющих тест на велоэргометре до отказа на средней интенсивности. Х. Викар (H. Weicker) показал, что при приеме пароксетина время до наступления истощения на велоэргометре сокращается и ухудшаются показатели эффективности когнитивной деятельности после теста по сравнению с плацебо или без приема пароксетина [66]. В отличие от результатов Х. Викара (H. Weicker), Дж. Барнетт (J.H. Barnett) показал, что 5HTT не имеет значимого влияния на префронтальные когнитивные функции [22].

Также показано, что у пациентов с синдромом хронической усталости, по сравнению с нормой, значимо чаще встречаются длинный аллель L в гене 5HTT [14]. LL полиморфизм сопряжен с более активным транспортом серотонина из синаптической щели, по сравнению с SS- и SL-носителями [4].

Связь дофамина с утомлением.

Многие ученые сходятся в том, что дофаминергическая система играет важную роль в формировании когнитивной сферы человека. На рис. 2 представлены основные дофаминергические пути в мозге.

В настоящее время появляется все больше работ, посвященных исследованию генетических основ поведения, важную роль в котором играет дофаминергиче-

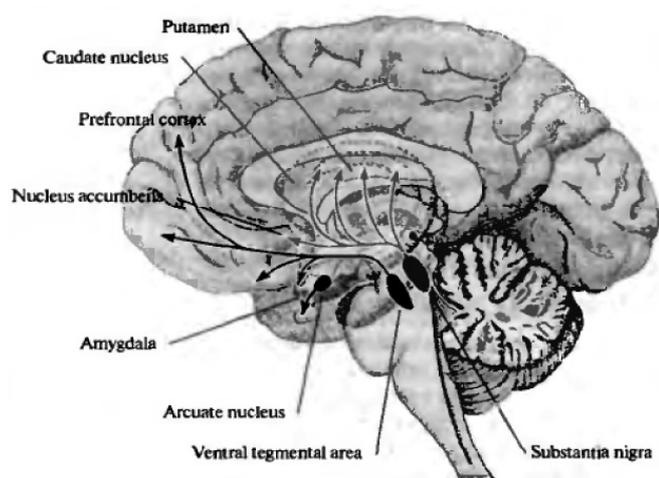


Рис. 2. Дофаминергические пути в мозге человека
(Николлс Дж.Г. и др., 2008) [2]

ская 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. Прекращение воздействия дофамина на постсинаптический нейрон осуществляется путем обратного захвата медиатора белками-переносчиками (DAT) или путем разрушения в межклеточном пространстве ферментами (COMT, MAO).

Исследования последних лет показали, что в мозге млекопитающих обнаружено несколько 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).

Как уже было отмечено, дофаминовый рецептор второго типа относится к ауторецепторам, 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 Ca-канал, но активирует K-канал. D2-подобные рецепторы преобладают в

стриатуме — хвостатом ядре и скорлупе, но имеются также в поясной извилине и коре островка [34].

Одним из наиболее хорошо изученных полиморфизмов гена DRD2 является полиморфизм TaqI A. 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 [6].

В ряде работ 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 [56] и к уменьшению плотности дофаминовых рецепторов второго типа в стриатуме [23]. 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 [27]. Исследования зависимости полиморфизма TaqIA от такой черты поведения, как креативность, показали, что носители аллеля A1 обладают повышенным уровнем индекса вербальной и общей креативности [35]. К. Блум (K. Blum) и соавторы обнаружили ассоциацию аллеля A1 полиморфизма TaqI с шизоидным или избегающим поведением [15]. Посредством TRQ опросника было показано, что у носителей аллеля A1 наблюдаются повышенные показатели по шкале «поиска новизны» [36].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) и утомление.

Два фермента отвечают за катаболизм катехоламинов в мозге: катехол-О-метилтрансфераза (COMT) и моноаминоксидаза (MAO). Фермент катехол-О-метилтрансфераза отвечает за разрушение в организме таких нейромедиаторов, как дофамин и норадреналин. Чем активнее работает данный фермент, тем быстрее разлагаются эти нейромедиаторы и тем меньше их количество в мозге и организме в целом.

COMT является ключевым ферментом в деградации дофамина в префронтальной коре головного мозга человека. COMT деградирует около 15% дофамина в стриатуме и прилежащих ядрах и более 60% во фронтальной коре.

В последние годы было опубликовано несколько исследований, в которых показана связь COMT и таких психологических характеристик, как тревожность, экстраверсия, беспокойство, избегание ущерба, поиск новизны, агрессивность.

Учеными было обнаружено, что оптимальное количество дофамина положительно сказывается на рабочей памяти, а слишком малое или избыточное количество дофамина нарушает когнитивные способности.

Было установлено, что для регулировки такого оптимального баланса дофамина задействована внутриклеточная сигнальная молекула – циклический аденозинмонофосфат (сАМФ). Также известно, что один из основных дофаминовых путей находится в префронтальной коре, таким образом, наблюдается зависимость когнитивных способностей от содержания дофамина в данной области мозга. Базовое количество дофамина в префронтальной коре связано с вариациями гена COMT, кодирующего фермент катехол-О-метилтрансферазу.

Одним из наиболее хорошо изученных полиморфизмов гена COMT является Val158Met. У носителей аллеля М наблюдается снижение активности фермента на 40% (Chen, 2004). Гетерозигота имеет средний уровень активности. Частота встречаемости аллеля М варьирует в различных популяциях от 0.01 до 0.62, а для популяции русских приблизительно равна 0.5 [51].

Полиморфизм Val158Met COMT широко изучен на предмет ассоциации с агрессивным поведением. Было проведено небольшое исследование социально опасного поведения пациентов, страдающих шизофренией. Результаты свидетельствуют о проявлении повышенной агрессивности у носителей мутантного М-аллеля [11]. Ассоциация М-аллеля с агрессивностью была подтверждена другим исследованием пациентов с диагнозом шизофрения или шизоидные расстройства, в котором больных, совершивших множественные нападения, сравнивали с мирными пациентами [12].

Вышеописанные исследования проведены на пациентах, страдающих шизоидными расстройствами, что осложняет проекцию выводов на здоровых людей. Так, в исследовании Куликовой и соавторов [1] были подтверждены данные Г. Джонса (G. Jones) и соавторов [10], обнаруживших, что повышенная физическая агрессия, направленная на окружающих, ассоциирована с генотипом VV. Также ранее в исследовании М. Рейтера (M. Reuter) и Дж. Хеннига (J. Hennig) [35] было обнаружено, что носители VV обладают более высоким уровнем экстраверсии, чем носители М-аллеля.

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 14-06-00698а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние функционального полиморфизма Val158Met катехол-О-метилтрансферазы на физическую агрессивность / М.А. Куликова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 145. № 1. С. 68–71.
2. От нейрона к мозгу / Дж. Г. Николлс [и др.] // М.: Издательство ЛКИ, 2008. 672 с.
3. Поликанова И.С., Сергеев А.В. Влияние длительной когнитивной нагрузки на параметры ЭЭГ [Электронный ресурс] // Национальный психологический журнал. 2014. № 1(13). С. 84–92. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dlitelnoy-kognitivnoy-nagruzki-na-parametry-eeg> (дата обращения: 10.01.2017).
4. Психология спорта / Ю.П. Зинченко [и др.]. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2011. 424 с.
5. Эрисман Ф.Ф. Профессиональная гигиена или гигиена умственного и физического труда. Спб.: Тип. М.М. Стасюлевича, 1877. 406 с.
6. A global survey of haplotype frequencies and linkage disequilibrium at the DRD2 locus / К.К. Kidd [et al.] // Human Genetics. 1998. Vol. 103. № 2. P. 211–227. doi: 10.1007/s004390050809

Дж.Д. Соломон (J.D. Salamone) показал, что дофамин в прилежащем ядре участвует в энергетических затратах поведенческой активации и поддержании высоких темпов работы, таким образом отвечая за функции, за которые ответственна область перекрытия двигательных и мотивационных процессов [49]. М.М. Лорист (M.M. Lorist) и М.А.С. Буксем (M.A.S. Boksem) также показали, что испытуемые с недостатком дофамина в передней поясной извилине и полосатом теле испытывают более сильное умственное утомление после непрерывного выполнения когнитивных заданий в течение двух часов, по сравнению с испытуемыми с нормальным уровнем дофамина [42].

Выводы

Из представленного обзора мы можем сделать несколько выводов, касающихся современного состояния научных исследований по утомлению, а также еще нерешенных задач в данной области.

Мы видим, что в настоящее время данная проблема является весьма актуальной и требующей использования хорошего методологического аппарата, включающего в себя комплексную оценку данного состояния.

Мы видим, что общее направление исследования утомления движется в сторону использования комплексного подхода, учитывающего различные показатели: субъективные, поведенческие, электрофизиологические, молекулярно-генетические.

Однако вместе с этим, даже при использовании целого комплекса параметров, остается целый ряд сложностей, затрудняющих анализ и интерпретацию результатов. К подобного рода проблемам можно отнести неоднозначность и разнонаправленность некоторых электрофизиологических показателей, к примеру, динамики альфа-, бета- и тета-ритмов. Как правило, это связано с тем, что различные исследователи используют различные схемы экспериментов, которые не всегда приводят к развитию состояний утомления, так как пороги его развития у каждого человека индивидуальны и зависят от различных факторов.

7. A novel method for the determination of the EEG individual alpha frequency / A. Goljahani [et al.] // *Neuroimage*. 2012. Vol. 60. № 1. P. 774–786. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.001
8. *Adayev T., Ranasinghe B., Banerjee P.* Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion // *Bioscience Reports*. 2005. Vol. 25. № 5–6. P. 363–385. doi: 10.1007/s10540-005-2896-3
9. Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups / O.V. Sysoeva [et al.] // *International Journal of Psychophysiology*. 2009. Vol. 72. № 2. P. 173–178. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.12.005
10. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype / G. Jones [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. 2001. Vol. 179. № 4. P. 351–355. doi: 10.1192/bjp.179.4.351
11. Analysis of a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior / R.D. Strous [et al.] // *Psychiatry Research*. 1997. Vol. 69. № 2–3. P. 71–77. doi: 10.1016/S0165-1781(96)03111-3
12. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder [Электронный ресурс] / H.M. Lachman [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. 1998. Vol. 155. № 6. P. 835–837. URL: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.155.6.835> (дата обращения: 11.01.2017).
13. Association between polymorphisms of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function / J.L. Bolton [et al.] // *Behavior Genetics*. 2010. Vol. 40. № 5. P. 630–638. doi: 10.1007/s10519-010-9372-y
14. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome / M. Narita [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003. Vol. 19. № 11. P. 1348–1351. doi: 10.1002/mds.20191
15. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB) / K. Blum [et al.] // *Molecular Psychiatry*. 1997. Vol. 2. № 1. P. 239–246. doi: 10.1016/S0006-3223(97)88120-6
16. *Balaban C.D.* Neural substrates linking balance control and anxiety // *Physiology&Behavior*. 2002. Vol. 77. № 4–5. P. 469–475. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00935-6
17. *Blomstrand E.* Amino acids and central fatigue // *Amino Acids*. 2001. Vol. 20. № 1. P. 25–34. doi: 10.1007/s007260170063
18. *Boksem M.A.S., Meijman T.F., Lorist M.M.* Mental fatigue, motivation and action monitoring // *Biological Psychology*. 2006. Vol. 72. № 2. P. 123–132. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.007
19. Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning / M.F. Gosso [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. 2008. Vol. 16. P. 1075–1082. doi: 10.1038/ejhg.2008.57
20. Cheng S.Y., Hsu H.T. Mental Fatigue Measurement Using EEG // *Risk Management Trends* / Ed. By Giancarlo Nota. 2011. P. 266.
21. *Clinical neurophysiology: Electroencephalography, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications*. Vol. 2. / C.D. Binnie [et al.]. Amsterdam; London: Elsevier, 2003. 993 p.
22. Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: a population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR / J.H. Barnett [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. 2011. Vol. 156. № 2. P. 158–167. doi: 10.1002/ajmg.b.31150
23. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: Reduced D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele / J. Thompson [et al.] // *Pharmacogenetics*. 1997. Vol. 7. № 6. P. 479–484.
24. *Davis J.M.* Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis // *International journal of sport nutrition*. 1995. Vol. 5. № s1. P. S29–S38.
25. *Davis J.M., Alderson N.L., Welsh R.S.* Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. Vol. 72. № 2. P. 573–578.
26. *Davis J.M., Bailey S.P.* Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise // *Medicine and Science in Sport and Exercise*. 1997. Vol. 29. № 1. P. 45–57. doi: 10.1097/00005768-199701000-00008
27. Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence / S.J. Tsai [et al.] // *Neuropsychobiology*. 2002. Vol. 45. № 3. P. 128–130. doi: 10.1159/000054951
28. EEG-based Estimation of Cognitive Fatigue [Электронный ресурс] / L.J. Trejo [et al.] // *Proceedings of Symposium OR05 Defense and Security*. 2005. Vol. 5797. P. 105–115. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.330.2239&rep=rep1&type=pdf> (дата обращения: 10.01.2017).
29. EEG-Based Estimation of Mental Fatigue: Convergent Evidence for a Three-State Model / L.J. Trejo [et al.] // *Foundations of Augmented Cognition* / Eds. D.D. Schmorow, L.M. Reeves. Berlin: Springer, 2007. P. 201–211. (Lecture Notes in Computer Science; Vol. 4565). doi: 10.1007/978-3-540-73216-7_23
30. *Epstein H.T.* EEG developmental stages // *Developmental Psychobiology*. 1980. Vol. 13. № 6. P. 629–631. doi: 10.1002/dev.420130608
31. *Fatigue as a Window to the Brain* / Ed. By DeLuca E. Cambridge, London: The MIT Press, 2005. 357 p.
32. *Fernstrom J.D., Fernstrom M.H.* Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue // *Journal of Nutrition*. 2006. Vol. 136. № 2. P. 553–559.

33. *Foley T.E., Fleshner M.* Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue // *NeuroMolecular Medicine*. 2008. Vol. 10. № 2. P. 67–80. doi: 10.1007/s12017-008-8032-3
34. Human striatal dopamine receptors are organized in compartments [Электронный ресурс] / N.J. Joyce [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986. Vol. 83. № 20. P. 8002–8006. URL: https://www.researchgate.net/profile/Jeffrey_Joyce/publication/20211466_Human_striatal_dopamine_receptors_are_organized_in_patches/links/00b495169e8fe12569000000.pdf (дата обращения: 11.01.2017).
35. Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study / M. Reuter [et al.] // *Brain Research*. 2006. Vol. 1069. № 1. P. 190–197. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.046
36. Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease / V. Kaasinen [et al.] // *Movement Disorders*. 2004. Vol. 19. № 11. P. 1348–1351. doi: 10.1002/mds.20191
37. *Klimesch W.* EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Research Reviews*. 1999. Vol. 29. № 2–3. P. 169–195. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
38. *Klimesch W.* EEG-alpha rhythms and memory processes // *International Journal of Psychophysiology*. 1997. Vol. 26. № 1–3. P. 319–340. doi: 10.1016/S0167-8760(97)00773-3
39. *Knight J.L., Kantowitz B.H.* Speed-accuracy tradeoff in double stimulation: Effects on the first response // *Memory & Cognition*. 1974. Vol. 2. № 3. P. 522–532. doi: 10.3758/BF03196915
40. *Lal S., Bekiaris E.* The Reliability of Sensing Fatigue from Neurophysiology [Электронный ресурс] // *Auswireless Conference, University of Technology, Sydney*. 2007. URL: <https://opus.lib.uts.edu.au/handle/2100/87> (дата обращения: 10.01.2017).
41. *Lesch K.P., Merschdorf U.* Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective // *Behavioral Sciences & the Law*. 2000. Vol. 18. № 5. P. 581–604. doi: 10.1002/1099-0798(200010)18:5<581::AID-BSL411>3.0.CO;2-L
42. *Lorist M.M., Boksem M.A.S., Ridderinkhof K.R.* Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue // *Cognitive Brain Research*. 2005. Vol. 24. № 2. P. 199–205. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018
43. *Meeusen R., Watson P.* Amino acids and the brain: do they play a role in «central fatigue»? // *International journal of sport nutrition and exercise*. 2007. Vol. 17. P. 37–46. doi: 10.1123/ijnsnem.17.s1.s37
44. Mental fatigue and task control: Planning and preparation / M.M. Lorist [et al.] // *Psychophysiology*. 2000. Vol. 37. № 5. P. 614–625. doi: 10.1111/1469-8986.3750614
45. *Murataa A., Uetakeb A., Takasawab Y.* Evaluation of mental fatigue using feature parameter extracted from event-related potential // *Journal of Industrial Ergonomics*. 2005. Vol. 35. № 8. P. 761–770. doi: 10.1016/j.ergon.2004.12.003
46. *Newsholme E.A., Blomstrand E.* Tryptophan 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1995. Vol. 384. P. 315–320.
47. *Newsholme E.A., Blomstrand E., Ekblom B.* Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids // *British Medical Bulletin*. 1992. Vol. 48. № 3. P. 477–95. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072558
48. *Nieoullon A.* Dopamine and the regulation of cognition and attention // *Progress in Neurobiology*. 2002. Vol. 67. № 1. P. 53–83. doi: 10.1016/S0301-0082(02)00011-4
49. Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: Neurochemical and behavioral studies / J.D. Salamone [et al.] // *Psychobiology*. 1999. Vol. 27. № 2. P. 236–247. doi: 10.3758/BF03332117
50. *Ollman R.* Fast guess in choice reaction time // *Psychonomic Science*. 1966. Vol. 6. № 4. P. 155–156. doi: 10.3758/BF03328004
51. *Palmatier M.A., Kang A.M., Kidd K.K.* Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles // *Biological Psychiatry*. 1999. Vol. 46. № 4. P. 557–567. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00098-0
52. Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness / E. Angelakis [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. 2004. Vol. 115. № 4. P. 887–897. doi: 10.1016/j.clinph.2003.11.034
53. *Petersen I., Eeg-Olofsson O.* The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years – Non-paroxysmal activity // *Neuropadiatrie*. 1971. Vol. 2. № 3. P. 375–404.
54. *Polikanova I.S., Sysoeva O.V., Tonevitsky A.G.* Association between serotonin transporter (5HTT) and mental fatigue development [Электронный ресурс] // *Psikhologicheskie Issledovaniya*. 2012. Vol. 5. № 24. URL: <http://psystudy.ru/index.php/eng/2012v5n24e/717-polikanova24e.html> (дата обращения: 12.01.2017).
55. *Polikanova I.S., Sysoeva O.V., Tonevitsky A.G.* Association between 5HTT polymorphism and cognitive fatigue development // *International Journal of Psychophysiology (Special Issue)*. 2012. Vol. 3. № 85. P. 411–411. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.07.128
56. *Ritchie T., Noble E.P.* Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics // *Neurochemical Research*. 2003. Vol. 28. № 1. P. 73–82. doi: 10.1023/A:1021648128758
57. *Salamone J.D.* Involvement of nucleus accumbens dopamine in behavioral activation and effort-related functions: Dopamine handbook. Oxford; New York: Oxford University Press, 2010. 286 p.
58. *Salamone J.D.* Motor function and motivation // *Encyclopedia of behavioral neuroscience* / Eds. G.F Koob, M.L. Moal, R.F. Thompson. London : Academic Press, 2010. P. 267–276.

59. Shifting of activation center in the brain during muscle fatigue: an explanation of minimal central fatigue? / J.Z. Liu [et al.] // *Neuroimage*. 2007. Vol. 35. № 1. P. 299–307. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.050
60. Stein D.J., Stahl S. Serotonin and anxiety: current models // *International Clinical Psychopharmacology*. 2000. Vol. 15. P. 1–6.
61. Tamminga C.A., Nemeroff C.B., Blakely R.D. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery // *Biological Psychiatry*. 2002. Vol. 52. № 6. P. 589–609. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01470-1
62. Test–retest reliability of EEG spectral parameters during cognitive tasks: I. Absolute and relative power / T. Fernandez [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. 1993. Vol. 68. № 3–4. P. 255–261. doi: 10.3109/00207459308994281
63. The influence of mental fatigue and motivation on neural network dynamics; an EEG coherence study / M.M. Lorista [et al.] // *Brain Research*. 2009. Vol. 1270. P. 95–106. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.015
64. The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes / J.M. Barnes [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 69. № 12. P. 127–143. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.040
65. Using EEG spectral components to assess algorithms for detecting fatigue / B.T. Jap [et al.] // *Expert Systems with Applications*. 2009. Vol. 36. № 2. P. 2352–2359. doi: 10.1016/j.eswa.2007.12.043
66. Weicker H., Strder H.K. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain // *Amino Acids*. 2001. Vol. 20. № 1. P. 35–47. doi: 10.1007/s007260170064
67. Wickelgren W.A. Speed-accuracy tradeoff and information processing dynamics // *Acta Psychologica*. 1977. Vol. 41. № 1. P. 67–85. doi: 10.1016/0001-6918(77)90012-9
68. Wijesuriya N., Tran Y., Craig A. The psychophysiological determinants of fatigue // *International Journal of Psychophysiology*. 2007. Vol. 63. № 1. P. 77–86. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.08.005
69. Wood C.C., Jennings J.R. Speed-accuracy tradeoff functions in choice reaction time: Experimental designs and computational procedures // *Perception & Psychophysics*. 1976. Vol. 19. № 1. P. 92–102. doi: 10.3758/BF03199392
70. Yellott Jr., John I. Correction for fast guessing and the speed-accuracy tradeoff in choice reaction time // *Journal of Mathematical Psychology*. 1971. Vol. 8. № 2. P. 159–199. doi: 10.1016/0022-2496(71)90011-3

Psychophysiological and molecular genetic correlates of fatigue

Polikanova I.S.,

*candidate of psychological sciences, Moscow, Russia,
irinapolikanova@mail.ru*

Leonov S.V.,

*candidate of psychological sciences, associate professor, Faculty of psychology,
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,
svleonov@gmail.com*

The article is devoted to a theoretical overview in the field of fatigue, and in particular to recent data on psychophysiological and molecular-genetic correlates of fatigue. Nowadays there exist many methods used to assess fatigue and other functional states: subjective, behavioral and physiological methods. Earlier the studies in the area of fatigue were mainly focused on looking for an objective indicator. The current research focuses on an integral approach. Over recent years the significant progress in molecular biology has been achieved, which provided a significant impact on quality and scope of investigations. Now we can find numerous researches which reflect the link between the presence of certain polymorphisms and expression of behavioral patterns or physiological reactions. Thus, in the present study we make an attempt to reflect the existing psycho-physiological and molecular-genetic correlates of fatigue.

Keywords: EEG, fatigue, cognitive load, dopamine, serotonin.

Acknowledgements

This work was supported by the Russian Foundation for Humanities (project № 14-06-00698a).

REFERENCES

1. Kulikova M.A. et al. Vliyanie funktsional'nogo polimorfizma Val158Met katehol-O-metiltransferazy na fizicheskuyu agresivnost' [Effect of functional catechol-o-methyltransferase val158met polymorphism on physical aggression]. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*, 2008. Vol. 145, no. 1, pp. 68–71. (In Russ.).
2. Nikolls Dzh.G. et al. Ot nejrona k mozgu [From neuron to brain]. Moscow: Izdatel'stvo LKI, 2008. 672 p. (In Russ.).
3. Polikanova I.S., Sergeev A.V. Vliyanie dlitel'noj kognitivnoj nagruzki na parametry JeJeG [Elektronnyi resurs] [The effect of long-term cognitive load on the EEG parameters]. *Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal [National psychological journal]*, 2014. Vol. 1. no. 13, pp. 84–92. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-dlitelnoy-kognitivnoy-nagruzki-na-parametry-eeg> (Accessed: 10.01.2017). (In Russ., Abstr. in Engl.).
4. Zinchenko Yu.P. et al. Psikhologiya sporta [Sports psychology]. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta, 2011. 424 p. (In Russ.).
5. Erisman F.F. Professional'naya gigiena ili gigiena umstvennogo i fizicheskogo truda [Professional hygiene or hygiene of mental and physical labor]. Spb.: Tip. M.M. Stasyulevicha, 1877. 406 p. (In Russ.).
6. Kidd K.K. et al. A global survey of haplotype frequencies and linkage disequilibrium at the DRD2 locus. *Human Genetics*, 1998. Vol. 103, no. 2, pp. 211–227. doi: 10.1007/s004390050809
7. Goljahani A. et al. A novel method for the determination of the EEG individual alpha frequency. *Neuroimage*, 2012. Vol. 60, no. 1, pp. 774–786. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.001
8. Adayev T., Ranasinghe B., Banerjee P. Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion. *Bioscience Reports*, 2005. Vol. 25, no. 5–6, pp. 363–385. doi: 10.1007/s10540-005-2896-3
9. Sysoeva O.V. et al. Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. *International Journal of Psychophysiology*, 2009. Vol. 72, no. 2. pp. 173–178. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.12.005
10. Jones G. et al. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *The British Journal of Psychiatry*, 2001. Vol. 179, no. 4, pp. 351–355. doi: 10.1192/bjp.179.4.351
11. Strous R.D. et al. Analysis of a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Research*, 1997. Vol. 69, no. 2–3, pp. 71–77. doi: 10.1016/S0165-1781(96)03111-3
12. Lachman H.M. et al. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder [Elektronnyi resurs]. *American Journal of Psychiatry*, 1998. Vol. 155, no. 6, pp. 835–837. Available at: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.155.6.835> (Accessed 11.01.2017).
13. Bolton J.L. et al. Association between polymorphisms of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function. *Behavior Genetics*, 2010. Vol. 40, no. 5, pp. 630–638. doi: 10.1007/s10519-010-9372-y
14. Narita M. et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003. Vol. 19, no. 11, pp. 1348–1351. doi: 10.1002/mds.20191

15. Blum K. et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Molecular Psychiatry*, 1997. Vol. 2, no. 1, pp. 239–246. doi: 10.1016/S0006-3223(97)88120-6
16. Balaban C.D. Neural substrates linking balance control and anxiety. *Physiology & Behavior*, 2002. Vol. 77, no. 4–5, pp. 469–475. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00935-6
17. Blomstrand E. Amino acids and central fatigue. *Amino Acids*, 2001. Vol. 20, no. 1, pp. 25–34. doi: 10.1007/s007260170063
18. Boksem M.A.S., Meijman T.F., Lorist M.M. Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological Psychology*, 2006. Vol. 72, no. 2, pp. 123–132. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.007
19. Gosso M.F. et al. 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*, 2008. Vol. 16, pp. 1075–1082. doi: 10.1038/ejhg.2008.57
20. Cheng S.Y., Hsu H.T. Mental Fatigue Measurement Using EEG. Risk Management Trends. Ed. By Giancarlo Nota. 2011. pp. 266.
21. Binnie C.D. et al. Clinical neurophysiology: Electroencephalography, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. Vol. 2. Amsterdam; London: Elsevier, 2003. 993 p.
22. Barnett J.H. et al. Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: a population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 2011. Vol. 156, no. 2, pp. 158–167. doi: 10.1002/ajmg.b.31150
23. Thompson J. et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: Reduced D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 1997. Vol. 7, no. 6, pp. 479–484.
24. Davis J.M. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. *International journal of sport nutrition*, 1995. Vol. 5, no. s1. pp. S29–S38.
25. Davis J.M., Alderson N.L., Welsh R.S. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional consideration. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2000. Vol. 72, no. 2, pp. 573–578.
26. Davis J.M., Bailey S.P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 1997. Vol. 29, no. 1, pp. 45–57. doi: 10.1097/00005768-199701000-00008
27. Tsai S.J. et al. Dopamine D2 receptor and N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit genetic variants and intelligence. *Neuropsychobiology*, 2002. Vol. 45, no. 3, pp. 128–130. doi: 10.1159/000054951
28. Trejo L.J. et al. EEG-based Estimation of Cognitive Fatigue [Elektronnyi resurs]. *Proceedings of Symposium OR05 Defense and Security*, 2005. Vol. 5797, pp. 105–115. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.330.2239&rep=rep1&type=pdf> (Accessed 10.01.2017)
29. Trejo L.J. et al. EEG-Based Estimation of Mental Fatigue: Convergent Evidence for a Three-State Model. *Foundations of Augmented Cognition* / Eds. D.D. Schmorow, L.M. Reeves. Berlin: Springer, 2007. Vol. 4565, pp. 201–211.
30. Epstein H.T. EEG developmental stages. *Developmental Psychobiology*, 1980. Vol. 13, no. 6, pp. 629–631. doi: 10.1002/dev.420130608
31. Fatigue as a Window to the Brain. Ed. By DeLuca E. Cambridge, London: The MIT Press, 2005. P. 357.
32. Fernstrom J.D., Fernstrom M.H. Exercise, serum free tryptophan, and central fatigue. *Journal of Nutrition*, 2006. Vol. 136, no. 2, pp. 553–559.
33. Foley T.E., Fleshner M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *NeuroMolecular Medicine*, 2008. Vol. 10, no. 2, pp. 67–80. doi: 10.1007/s12017-008-8032-3
34. Joyce N.J. et al. Human striatal dopamine receptors are organized in compartments [Elektronnyi resurs]. *PNAS*, 1986. Vol. 83, no. 20, pp. 8002–8006. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Jeffrey_Joyce/publication/20211466_Human_striatal_dopamine_receptors_are_organized_in_patches/links/00b495169e8fe12569000000.pdf (Accessed 11.01.2017).
35. Reuter M. et al. Identification of first candidate genes for creativity: A pilot study. *Brain Research*, 2006. Vol. 1069, no. 1, pp. 190–197. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.046
36. Kaasinen V. et al. Insular dopamine D2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2004. Vol. 19, no. 11, pp. 1348–1351. doi: 10.1002/mds.20191
37. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 1999. Vol. 29, no. 2–3, pp. 169–195. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00056-3
38. Klimesch W. EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, 1997. Vol. 26, no. 1–3, pp. 319–340. doi: 10.1016/S0167-8760(97)00773-3
39. Knight J.L., Kantowitz B.H. Speed-accuracy tradeoff in double stimulation: Effects on the first response. *Memory & Cognition*, 1974. Vol. 2, no. 3, pp. 522–532. doi: 10.3758/BF03196915
40. Lal S., Bekiaris E. The Reliability of Sensing Fatigue from Neurophysiology [Elektronnyi resurs]. Auswireless Conference, University of Technology, Sydney. 2007. Available at: <https://opus.lib.uts.edu.au/handle/2100/87> (Accessed 10.01.2017).
41. Lesch K.P., Merschdorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behavioral Sciences & the Law*, 2000. Vol. 18, no. 5, pp. 581–604. doi: 10.1002/1099-0798(200010)18:5<581::AID-BSL411>3.0.CO;2-L

42. Lorist M.M., Boksem M.A.S., Ridderinkhof K.R. Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Cognitive Brain Research*, 2005. Vol. 24, no. 2, pp. 199–205. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018
43. Meeusen R., Watson P. Amino acids and the brain: do they play a role in “central fatigue”? *International journal of sport nutrition and exercise*, 2007. Vol. 17, pp. 37–46. doi: 10.1123/ijnsnem.17.s1.s37
44. Lorist M.M. et al. Mental fatigue and task control: Planning and preparation. *Psychophysiology*, 2000. Vol. 37, no. 5, pp. 614–625. doi: 10.1111/1469-8986.3750614
45. Murataa A., Uetakeb A., Takasawab Y. Evaluation of mental fatigue using feature parameter extracted from event-related potential. *Journal of Industrial Ergonomics*, 2005. Vol. 35, no. 8, pp. 761–770. doi: 10.1016/j.ergon.2004.12.003
46. Newsholme E.A., Blomstrand E. Tryptophan 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1995. Vol. 384, pp. 315–320.
47. Newsholme E.A., Blomstrand E., Ekblom B. Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. *British Medical Bulletin*, 1992. Vol. 48, no. 3, pp. 477–95. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072558
48. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, 2002. Vol. 67, no. 1, pp. 53–83. doi: 10.1016/S0301-0082(02)00011-4
49. Salamone J.D. et al. Nucleus accumbens dopamine and rate of responding: Neurochemical and behavioral studies. *Psychobiology*, 1999. Vol. 27, no. 2, pp. 236–247. doi: 10.3758/BF03332117
50. Ollman R. Fast guess in choice reaction time. *Psychonomic Science*, 1966. Vol. 6, no. 4, pp. 155–156. doi: 10.3758/BF03328004
51. Palmatier M.A., Kang A.M., Kidd K.K. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biological Psychiatry*, 1999. Vol. 46, no. 4, pp. 557–567. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00098-0
52. Angelakis E. et al. Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clinical Neurophysiology*, 2004. Vol. 115, no. 4, pp. 887–897. doi: 10.1016/j.clinph.2003.11.034
53. Petersen I., Eeg-Olofsson O. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years – Non-paroxysmal activity. *Neuropadiatrie*, 1971. Vol. 2, no. 3, pp. 375–404.
54. Polikanova I.S., Sysoeva O.V., Tonevitsky A.G. Association between serotonin transporter (5HTT) and mental fatigue development [Elektronnyi resurs]. *Psikhologicheskije Issledovaniya*, 2012. Vol. 5, no. 24. Available at: <http://psystudy.ru/index.php/eng/2012v5n24e/717-polikanova24e.html> (Accessed 12.01.2017).
55. Polikanova I.S., Sysoeva O.V., Tonevitsky A.G. Association between 5HTT polymorphism and cognitive fatigue development. *International Journal of Psychophysiology (Special Issue)*, 2012. Vol. 3, no. 85, pp. 411–411. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.07.128
56. Ritchie T., Noble E.P. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochemical Research*, 2003. Vol. 28, no. 1, pp. 73–82. doi: 10.1023/A:1021648128758
57. Salamone J.D. Involvement of nucleus accumbens dopamine in behavioral activation and effort-related functions: Dopamine handbook. Oxford; New York: Oxford University Press, 2010. 286 p.
58. Salamone J.D. Motor function and motivation. In G.F. Koob, M.L. Moal, R.F. Thompson (eds.). *Encyclopedia of behavioral neuroscience*. London: Academic Press, 2010. pp. 267–276.
59. Liu J. Z. et al. Shifting of activation center in the brain during muscle fatigue: an explanation of minimal central fatigue? *Neuroimage*, 2007. Vol. 35, no. 1, pp. 299–307. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.050
60. Stein D.J., Stahl S. Serotonin and anxiety: current models. *International Clinical Psychopharmacology*, 2000. Vol. 15, pp. 1–6.
61. Tamminga C.A., Nemeroff C.B., Blakely R.D. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biological Psychiatry*, 2002. Vol. 52, no. 6, pp. 589–609. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01470-1
62. Fernandez T. et al. Test–retest reliability of EEG spectral parameters during cognitive tasks: I. Absolute and relative power. *International Journal of Neuroscience*, 1993. Vol. 68, no. 3–4, pp. 255–261. doi: 10.3109/00207459308994281
63. Lorista M.M. et al. The influence of mental fatigue and motivation on neural network dynamics; an EEG coherence study. *Brain Research*, 2009. Vol. 1270, pp. 95–106. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.015
64. Barnes J.M. et al. The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes. *Biological Psychiatry*, 2011. Vol. 69, no. 12, pp. 127–143. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.040
65. Jap B.T. et al. Using EEG spectral components to assess algorithms for detecting fatigue. *Expert Systems with Applications*, 2009. Vol. 36, no. 2, pp. 2352–2359. doi: 10.1016/j.eswa.2007.12.043
66. Weicker H., Strder H.K. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain. *Amino Acids*, 2001. Vol. 20, no. 1, pp. 35–47. doi: 10.1007/s007260170064
67. Wickelgren W.A. Speed-accuracy tradeoff and information processing dynamics. *Acta Psychologica*, 1977. Vol. 41, no. 1, pp. 67–85. doi: 10.1016/0001-6918(77)90012-9
68. Wijesuriya N., Tran Y., Craig A. The psychophysiological determinants of fatigue. *International Journal of Psychophysiology*, 2007. Vol. 63, no. 1, pp. 77–86. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.08.005
69. Wood C.C., Jennings J.R. Speed-accuracy tradeoff functions in choice reaction time: Experimental designs and computational procedures. *Perception & Psychophysics*, 1976. Vol. 19, no. 1, pp. 92–102. doi: 10.3758/BF03199392
70. Yellott Jr., John I. Correction for fast guessing and the speed-accuracy tradeoff in choice reaction time. *Journal of Mathematical Psychology*, 1971. Vol. 8, no. 2, pp. 159–199. doi: 10.1016/0022-2496(71)90011-3