

ПРОГРАМА

ЗА КОМПЛЕКСНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЧОВЕКА И НЕГОВИЯ МОЗЪК

НАУЧНО –
ИНФОРМАЦИОННИ
ОБЗОРИ

МЕЖДУВЕДОМСТВЕН
ПРОГРАМЕН СЪВЕТ

УПРАВЛЕНИЕ НА ПРОГРАМАТА

2

СОФИЯ

1987

**МЕЖДУВЕДОМСТВЕН
ПРОГРАМЕН СЪВЕТ**

Управление на програмата

**ПРОГРАМА ЗА КОМПЛЕКСНО ИЗСЛЕДВАНЕ
НА ЧОВЕКА И НЕГОВИЯ МОЗЪК**

свитък 2

НАУЧНОИНФОРМАЦИОННИ ОБЗОРИ

София, 1987 г.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор: проф. д-р Хр. Христозов

Зам.-гл. редактор: проф. д-р Ал. Вълчев

Членове: чл.-кор. проф. д-р А. Върбанова, проф. д-р Ив. Калайков, проф.

д-р Д. Хаджиев, доц. д-р Ас. Жабленски, доц. д-р Т. Томов

Секретар: д-р Л. Маринчевска

НАСОКИ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА РАБОТА ПО ВЪПРОСИТЕ НА ЗАУЧАВАНЕТО И ПАМЕТА

В. Петков, БАН
Институт по физиология

Заучаването и запаметяването в широкия смисъл на тези понятия означават придобиване на знания за света, тяхното натрупване и възпроизвеждане при конкретни изисквания. По този начин заучаването и паметта са едни от най-общите и най-важни механизми, чрез които животните и човекът си осигуряват възможно най-адекватна адаптация към изискванията на околната среда. Способността да се запомня получаваната информация е предусловие за ефективна дейност във всекидневния живот.

Уникалността на всяко човешко битие до голяма степен се обуславя от паметовите депа, т. е. от това, което е останало в паметта от жизнения опит. Днес може да се счита за общоприета водещата роля на генетично и индивидуално формиращата се памет в механизмите на интегративната дейност на мозъка, осигуряваща поддържане на хомеостазата в организма в съответствие с изискванията на околната среда и на придобития опит.

Сред най-важните и все още неизяснени въпроси в науката са и въпросите, как мозъкът кодира, натрупва и възпроизвежда паметта. Клетъчната основа на способността да се заучава може да бъде проследена при по-прости организми, например в молюската *Aplysia*. Сега изглежда възможно да се идентифицират невронните вериги и мрежи, които участвуват в заучаването и паметта, и да се анализират клетъчните и молекулните механизми на паметта.

Резултатите от интензивните изследвания през последните години позволяват да се приеме, че механизмите на паметовото натрупване не изискват формирането на нови проекционни пътища. Мозъчните промени при изграждането на паметовите следи включват формиране на допълнителни синапси, структурни и химични изменения в невроните и синапсите, както и изменения в мембранните свойства, които повлияват функционалните характеристики на предсъществуващи синапси. Всичко това се осъществява, без да се стига до синтез на молекули със специфични свойства или до изграждане на нови пътища в мозъка.

При положение, че по-голямата част от поведението е научено, естествено е, че от десетилетия относно въпросите, отнасящи се до при-родата на заучаването и паметта, доминират психологичните изследва-ния и теории. Същевременно отдавна лабораторни животни, най-често плъхове, кучета, маймуни и котки, са използвани за получаването на факти, които служат за изграждането скелета на концепции за механиз-мите на заучаването и паметта. Твърде често лабораторните животни са използвани и като арбитри при нерядко възникващи теоретични про-тиворечия. В тази връзка достатъчно е да припомним, че целта на Пав-лов при изследването на условните рефлексии беше да се вникне в мо-зъчните механизми на процесите на заучаването и запаметяването.

От началото на столетието всяко следващо десетилетие предла-гаше нови методични подходи за изследване мозъчните механизми на заучаването и паметта, както и нови хипотези и теории относно анато-мичните, физиологичните, клетъчните, биохимичните и молекулните основи на тези психични процеси. Има значителен прогрес в теоретич-ните анализи на паметта. Взаимодействието на изследванията в област-та на когнитивната психология, изкуствения интелект и преработката на информация позволи създаването на работни компютризиращи мо-дели на паметовите процеси. Успехът на тези колективни подходи е из-точник на голям оптимизъм и са налице всички основания да се очак-ва, че в близките години ще се дойде до фундаментално разбиране на материалните основи на паметта.

Новите идеи за организацията на мнемоничните възможности помогнаха да се разработят по-добри поведенчески анализи на памето-вите увреждания. Важна роля за напредъка на знанията ни за механиз-мите на заучаващия и паметовия процес изиграха моделите върху жи-вотни на човешката памет и на човешките паметови увреждания. С ос-нование може да се каже, че понастоящем най-продуктивната страте-гия при изследването невралните основи на заучаването и паметта е на-мирането на моделни системи и в това отношение особено подбиране-то на видове опитни животни, при които могат да се възпроизведат оп-ределени форми на заучаване и памет и които предлагат подходящи за анализ нервни системи. Оказа се, че някои безгръбначни са особено ценни като моделни системи, понеже редица поведенчески функции при тях се контролират от ганглии, които съдържат относително малък брой големи, идентифицируеми нервни клетки. При гръбначните тази цел е значително по-трудно постижима. Твърде полезни модели се ока-заха специализираните форми на заучаване у птиците — заучаването в импринтинг и пеене. Върху по-висшите гръбначни — лабораторните жи-вотни бозайници — бяха разработени модели на човешкия амнестичен синдром. Тази нова и здрава връзка между изследванията върху човек и животни е на път да направи потенциално разредими някои проблеми, които преди това не можеха да се изследват системно.

Опитите върху животни предлагат не само по-опростени модели за човешките паметови системи, но позволяват и количествени оцен-ки на изучаваните явления и процеси. Получаваната с помощта на тези модели информация е от изключително значение специално при реша-ването на задачи, свързани с изясняване на нервно-морфологичните, неврофизиологичните и неврохимичните основи на нормалната памет и на видовете патологични процеси, които могат да предизвикат амне-зия. Специални тестове за различните паметови процеси и нарушения подпомагат търсенето на фармакологични средства, влияещи на памет-та. И нашият семинар за експерименталните модели на паметта и зауч-аването трябва да помогне за оценката надеждността и пригодността за целите на програмата на използваните у нас методики.

При преценяване реалната стойност на паметовите модели вър-ху лабораторни животни не бива да се забравя, че в паметта на хората влиза голямо количество информация, която не зависи от вербален материал. При това безспорно по-благоприятно е положението, което имаме при моделното изучаване на процесите на заучаване и памет в сравнение с възможностите за моделно изучаване на други прояви на човешкото поведение. Все още е трудно да приемем, че например са създадени безспорни модели върху лабораторни животни на човешки депресии, шизофрения или нарушения на вниманието. Ето защо прин-ципите и идеите, които произтичат от паметовите изследвания у живот-ни, са от голямо значение за напредъка на нашите знания, особено за невербалните човешки паметови възможности и за неврофизиологич-ните и неврохимичните механизми, които лежат в основата им.

Благодарение на изследванията върху животни можа да се уста-нови ролята и на периферни фактори върху формирането на памето-вия процес. Така например оказа се, че отстраняването на надбъбреци-те може да засили или отстрани увреждащите или облекчаващите ефек-ти върху паметта на такива фактори, като пуромидин, амфетамин, опиои-ди или електрическа стимулация на амигдалата. Ключовата роля на над-бъбреците при тези взаимодействия върху животни може да помогне да се разбере дълбокото отражение на емоционалното състояние вър-ху способността на човека да си припомня придобития опит.

Улесненият чрез опити върху животни анализ на механизмите на невралната пластичност, които участват в заучаването, играе важ-на роля в разбирането на невробиологията на заучаването и паметта. Основна задача тук е да се хвърли мост над пропастта, която все още разделя невробиологичните изменения от поведенческите феномени на заучаването и паметта. Налице са само първи опити, и то предимно с квалитативен характер, позволяващи резултати от клетъчния анализ на заучаването върху опростени модели да се генерализират и върху разнообразни заучаващи феномени, наблюдавани у висши организми. Извършва се теоретично и компютризирано моделиране на лежащите

в основата на заучаването и паметта невронни вериги и мрежи в мозъка. И може да се очаква, че по този път ще се успее да се хвърли мост между свързаните с паметта физикохимични и морфологични изменения в мозъка, изкуствения интелект и когнитивната наука.

Но сходството на даден животински модел с човешкото поведение може и да заблуждава. Основният проблем е, че няма сигурни критерии за определяне дали сходствата в поведението са хомологични, или само аналогични. Пчелите, птиците и прилепите — всички учат. Те всички се научават да летят, но тяхната способност да се научават да летят не се основава на хомологични механизми. Ако нямаме право да отхвърляме съществуването на континуитет в еволюцията на процесите на заучаването и паметта, все пак възниква въпросът, доколко заучаването и паметта при човека във фундаменталните си черти са подобни например на тези у морската молюска *Aplysia*, която се използва интензивно в клетъчните изследвания на тези процеси.

Наред с опитите върху животни полезна стратегия в изучаването на невроналната организация на паметта е изследването на човешката паметова патология. При някои болни с мозъчни увреждания или заболявания паметовото увреждане се явява като ограничено нарушение, несъпътствувано от други когнитивни дефицити. Грижливото изследване на тези случаи позволява да се хвърли значителна светлина върху мозъчните механизми, системи и структури, участвали в заучаването и паметта. Например от близо 100 години се знае, че за увреждането на паметта от особено значение са билатералните нарушения на една от двете мозъчни области — медиалните части на темпоралния лоб с акцент върху хипокампа и амигдалата и средната линия на диенцефалона с акцент върху медиодорзалното таламично ядро и мамиларните ядра.

Напредъкът в биомедицинските науки разкри нови пътища, по които структурата и функцията на нервната система могат да бъдат оценявани и изменени. Не преди много години мозъкът беше малко повече от една черна кутия — само външните поведенчески прояви на неговата дейност можеха да се изучават. Сега изследванията на мозъчните функции се разпростряха до техните молекулни механизми. Все по-широко използвана ефикасна стратегия в усилията за разбиране механизмите на паметта е изучаването на клетъчната и молекулната биология на пластичността на индивидуалните неврони и техните синапси, където в последна сметка трябва да са записани промените, които представляват депонираната информация, т.е. паметта.

Но проблемът за паметта включва не само развиващите се промени в синапсите, но и промените в цялостната организация на мозъка при формирането особено на сложните паметови следи. Колекцията от неврални промени, свързани с паметта, е прието да се означава като енграма и един от главните фокуси на съвременните изследвания е иден-

тифицирането и локализирането на енграмите в мозъка. Това допринася за по-доброто разбиране и на невроанатомичните, и на неврохимичните механизми, които участват в процесите на заучаването и паметта, а също така и за хвърлянето на мостове между психологичните, неврофизиологичните и неврохимичните анализи на паметта.

В експерименталните невронауки въпросите относно паметта често се фокусират на клетъчно и молекулно ниво — например проучват се промените, които настъпват в синапсите при формирането на паметта. В психологията паметта често се изследва като общо поведение — без пряко и конкретно отнасяне към мозъка. Нашият семинар трябва да помогне при приближаването до едно такова единно невропсихологично ниво на анализ, което да позволява интерпретирането на поведенческите манифестации в аспекта на мозъчните процеси и системи, за които се установява, че участват във формирането и закрепването на паметта. Последната цел на изследванията върху животни, както и на психологичните и клиничните изследвания върху хора е да се постигне по-добро познаване на паметовите процеси на всички нива на анализ — от формални когнитивни описания към лежащите в основата им мозъчни системи и накрая до невронните, клетъчните и молекулните явления в тези системи. Но за да може проблемите за заучаването и паметта да бъдат изследвани на всички тези равнища, се изисква съвместна работа на представители на такива дисциплини като когнитивна психология, невропсихология, невробиология и включените в нея невро- и психопатология и психофармакология. И действително през последните години изследванията на паметта тръгнаха по този път. За илюстрация на това може да послужи следният пример. В началото на юли 1986 г. в Анверс се състоя учредителен конгрес на Европейското дружество по поведенческа фармакология. Изнесени бяха доклади и съобщения по широк диапазон въпроси из областта на невронауките (невробиология, психобиология, невро- и психофармакология, неврология, психиатрия, психология). От общо 170 доклада и съобщения около 40 бяха от психолози или в съавторство с психолози. И това, което прави особено впечатление, е, че в повечето от тези доклади на психолози или в съавторство с психолози се предаваха и интерпретираха резултати от експерименти върху опитни животни. Някои от основните теми на тези доклади се отнасяха до ролята на неостриатума в когнитивните и двигателните функции; ролята на амигдалата в бензодиазепиновите ефекти върху конфликтното поведение у плъхове; ролята на опиоидните рецептори в социалното поведение на мишки; ефектите на невротропите върху вниманието; ролята на серотонина в емоционалната реактивност; ролята на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос в механизмите на тревожността и много други с подобен характер. И ако това са примери за плодотворно сътрудничество на психолози с неврофизиолози, невроморфолози и невропсихофармаколози, безброй примери могат да се

приведат за не по-малко плодотворно сътрудничество в областта на изучаване проблемите на поведението и по-специално на заучаването и паметта, което още по-отдавна е утвърдено между клиницисти — невролози и психиатри и психолози, неврофизиолози и психофармаколози. Достатъчно е да бъдат припомнени забележителните резултати, които бяха постигнати от изследванията върху хора с „разсечен“ мозък на психолога Спери с клиницисти или съвместните изследвания на големия неврохирург Пенфилд с психолози.

И най-после не бива да се забравя, че в хода на изследователската работа по въпросите на заучаването и паметта спонтанно възникват и мирогледни проблеми. Макар че по своя характер въпросите, свързани с механизмите на заучаването и паметта, са естественонаучни въпроси, тяхното мирогледно значение също е безспорно. Още великият руски физиолог и мислител Иван Михайлович Сеченов беше казал, че „всички психични актове, осъществяващи се по типа на рефлексите, са длъжни всецяло да подлежат на физиологично изследване“. И ако тогава и много десетилетия по-късно поради скромните методични възможности това изследване се ограничаваше в анализ на поведенческите реакции, днес вече, както се вижда и с примера на процесите на заучаването и паметта, интензивен анализ се извършва и на молекулярнобиологичните преустройства на централното звено на тези, по терминологията на Сеченов „психични рефлексии“, чрез насочени неврохимични и електрически въздействия и чрез анализ на клетъчните и молекулните преустройства, които възникват в хода на процесите на заучаването и паметта в мозъка. Но обогатяването на знанията ни за материалните основи на заучаването и паметта е част от обогатяването на знанията ни за материалните основи на психичната дейност. А това разширява нашите възгледи за обективния свят и за мястото на човека в него, обогатява нашия мироглед.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. А д р и а н о в, О. С., Г. Х. Шингаров (под ред.). Методологические аспекты науки о мозге. М., Медицина, 1983, 255 с.
2. Б о р о д к и н, Ю. С., Ю. В. Зайцев. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. Ленинград, 1982.
3. Г р о м о в а, Е. А. Нейромедиаторные механизмы памяти и обучения. Пушино, АН СССР, 1984, 155 с.
4. З и н ц, Р. Обучение и память. Минск, Высшая школа, 1984, 238 с.
5. И л ь ю ч е н о к, Р. Ю. Память и адаптация. Новосибирск, Наука, 1979, 192 с.

6. К р у г л и к о в, Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., Наука, 1981, 211 с.
7. П е т к о в, В. Биология и фармакология на невромедиацията. С., БАН, 1985, 293 с.
8. П е т к о в, В. Мозъчни химични механизми на психичната дейност. Ново време, 61, 1984, № 1, 81–91.
9. B o n d y, S. C., L. L. Uphouse. Neurobiology and behaviour. — Interdiscipl. Sci. Rev., 9, 1984, No 4, 358–364.
10. G a m z u, E. Animal behavioural models in the discovery of compounds to treat memory dysfunction. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 444, 1985, 370–393.
11. G o o d n i c k, P., S. G e r s h o n. Chemotherapy of cognitive disorders in geriatric subjects. — J. Clin. Psychiatry, 45, 1984, 196–202.
12. K a n d e l, E. R., J. H. Schwartz. Principles of Neural Science. 2. ed., N. Y. et al., Elsevier, 1985.
13. S q u i r e, L. R. Mechanisms of memory. — Science, 232, 1986, 1612–1619.
14. T h o m p s o n, R. F. The neurobiology of learning and memory. — Science, 233, 1986, 941–947.
15. W e i s k r a n t z, L. Some aspects of memory functions and the temporal lobes. — Acta Neurol. Scand., 74, 1986, Suppl. N:109, 69–74.
16. W o o d y, C. D. Understanding the cellular basis of memory and learning. — Ann. Rev. Psychol., 37, 1986, 433–493.

МЕТОДОЛОГИЯ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОПСИХОЛОГИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ПАМЕТТА

Е. Герганов
Институт за чуждестранни студенти

Експерименталнопсихологичните изследвания на паметта имат стогодишна история. Началото им се свързва с името на големия немски психолог Ебингхауз, който за първи път в историята на експерименталната психология изучава паметовите процеси чрез експерименти, провеждани в условията на строг контрол на параметрите. Периодът след публикуването на фундаменталния труд на Ебингхауз „Върху паметта“ (Ebbinghaus, 1885) се характеризира с интензивни експериментални изследвания на паметта и заучаването. През този период се установява как различните условия на заучаване влияят върху обема на запомнените мнемични единици, от кои параметри на вербалния материал зависи силата на паметовите следи, какви механизми лежат в основата на забравянето, през какви системи преминава новата ин-

формация и как се организира за продължителен срок на съхранение в паметта и много други. Експериментите се провеждат в рамките на много добре оформена изследователска парадигма, която точно определя схемите на лабораторните опити и показва как трябва да се анализират съответните резултати. Тя включва надеждни и валидни процедури за измерване на изучаваните параметри, изисква да се използват планове за факторни експерименти, чрез които могат да се установяват както самостоятелни, така и съвместни влияния на множество независими фактори върху различни зависими променливи. Това пък позволява експерименталните резултати да се обработват чрез математико-статистически методи с висока степен на мощност и да се вземат обосновани решения за верността на съответните хипотези. Резултатите от експерименталнопсихологичните изследвания на паметта по класическата парадигма, чиито основи са поставени от Ебингхауз, са отразени в хиляди научни публикации. Трудовете с водещи идеи се разглеждат подробно в книгата на Хилгард и Бауър „Теории на изучаването“ (Hilgard и Bower, 1975), а парадигмата е описана в явен вид от Клацки (1978), Adams (1967), Underwood, Schulz (1960) и др. Числови стойности на български вербален материал по параметри, които се контролират в експериментите по класическата парадигма, могат да се намерят в книгата „Памет и смисъл“ (Герганов, 1987).

В тази статия ще разгледаме методологията на експерименталнопсихологичните изследвания на паметта, които се извършват в рамките на формираната се през последните две десетилетия нова парадигма на информационен подход към паметовите структури и функции. Изследователските търсения на учените от новото направление са насочени към това да се установи как се представят знанията в човешката памет, какви семантични процеси протичат в нея, как се разбират текстовете на естествен език, къде са скритите резерви за повишаване обема на информацията, която човек използва в интелектуалната си дейност, и др. Вече са предложени различни теоретични модели, които описват паметта на човека от това гледище (Герганов, Кокинов, наст. сб.). Те включват и съответни методи за експериментална проверка на дедуктивно изведени следствия-хипотези, а така също и алгоритми за компютърно симулиране на паметовите процеси.

Новата парадигма продължава методологичните традиции на старата, като използва принципа на непрозрачно-прозрачната кутия (Кастлер, 1968), но го обогатява и с принципите на компютърната стимулация.

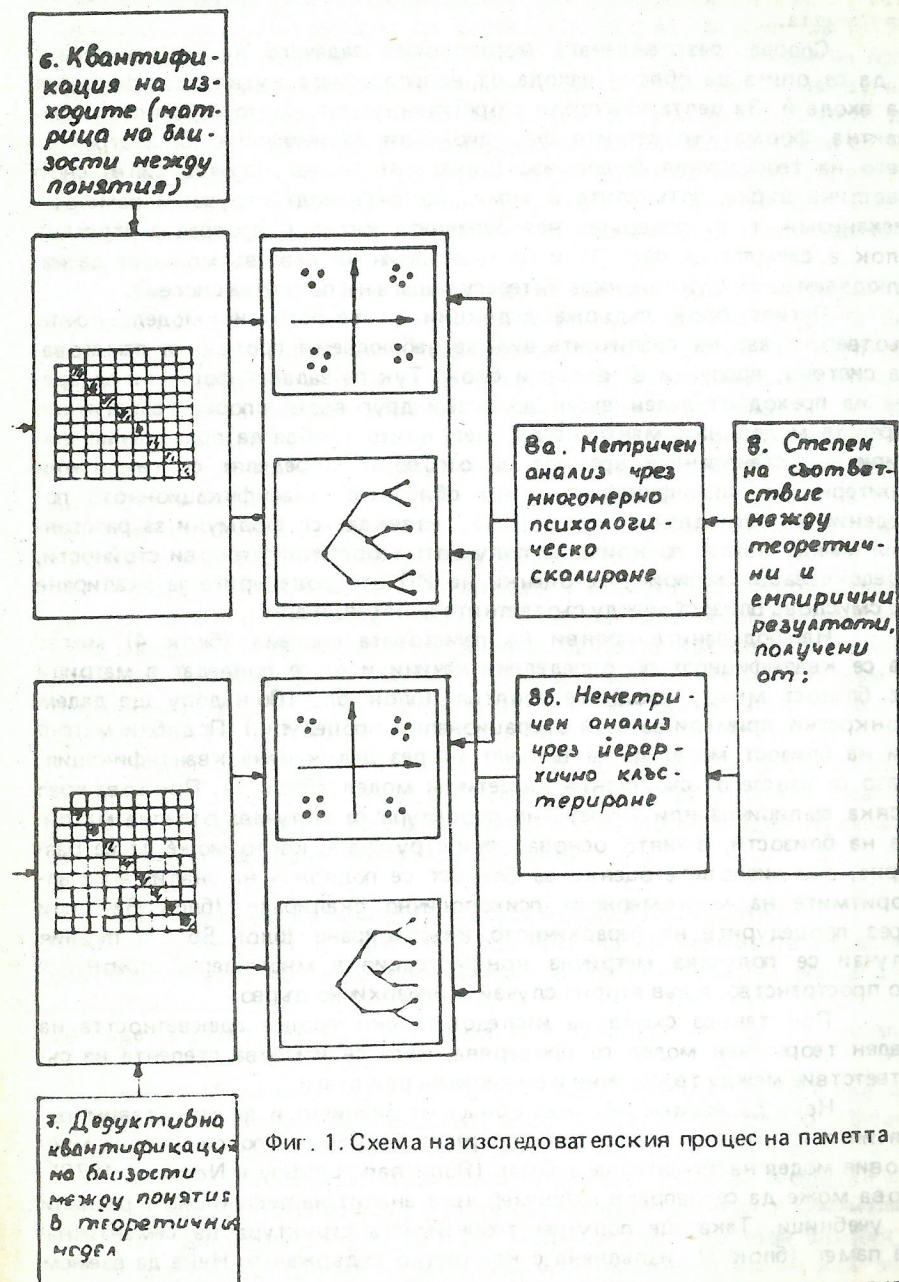
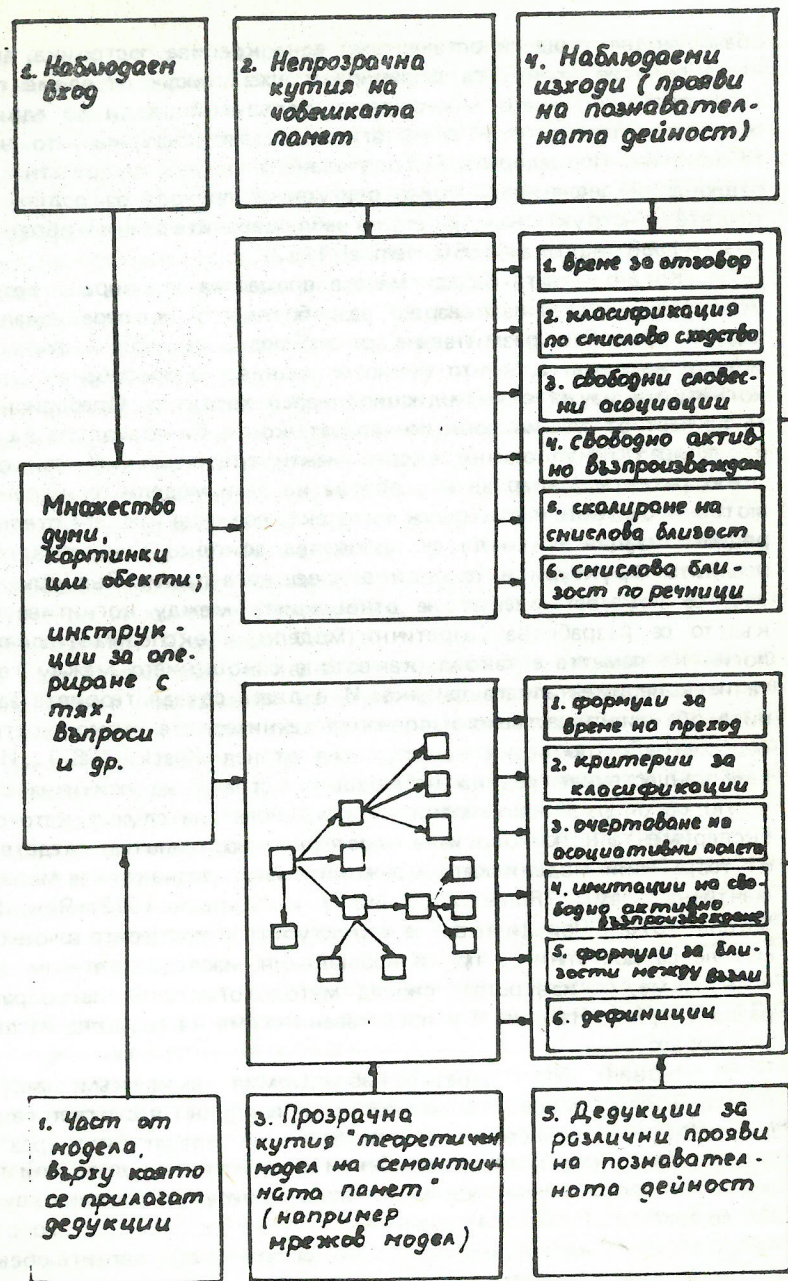
Като правило един теоретичен модел съдържа множество конструкции (понятия) и формалнологически отношения между тях. Благодарение на логическите връзки, които в най-добре развитите модели са изразени чрез математически уравнения, едни понятия се дефинират чрез други, а така също се осъществява дедуктивна изводимост на следствия. Колкото и естествено да описва психичната дейност на човека

обаче, моделът ще си остане само една красива постройка, ако в него няма понятия, които са дефинирани чрез списък от елементарни действия-операции, чието многократно изпълнение води до едни и същи резултати. Тъкмо тези резултати определят съдържанието на дадените понятия. Процедурите за получаването им пък са известни като операционални дефиниции, които осигуряват прехода от полето на теоретичните конструкции към полето на наблюдаваните данни и обратно (Torgerson, 1958; Margenau, 1950; Hampel, 1952).

Когато новата парадигма е в процес на формиране, теоретичните модели значително изпреварват разработването на операционалните процедури. Подобно разминаване се наблюдава и при информационните модели на паметта, които бурно се развиват в обособената напоследък когнитивна наука с интердисциплинарен характер. Операционализацията на част от техния понятиен апарат, която би позволила да се проверяват чрез психологични експерименти следствия-хипотези от тях, е слабо развита. Макар че въз основа на тези модели се изграждат компютърни системи с изкуствен интелект, все още ниската степен на операционализация пречи да се проверява доколко адекватно те описват реалните структури и процеси в човешката памет. Във връзка с това вече се изказват мнения, че отношението между когнитивната наука, където се разработва теоретични модели, и експерименталната психология на паметта е такова, каквото е отношението между теоретичната и експерименталната физика. И в двата случая теорията за изучаваните обекти съществено изпреварва техническите възможности за експериментални проверки на следствия от нея (Slack, 1987). И все пак вече съществуват редица наблюдавани страни на психичната дейност, които са операционализирани така, че могат да служат като основа за експерименталнопсихологична проверка на хипотези-следствия поне от теоретични модели като мрежовите или признаковите модели на семантичната памет (Rumelhart, Lindsay и Norman, 1972; Rips, Shoben и Smith, 1973). Поради това, че структурите и процесите в човешката памет не са достъпни за преки наблюдения, изследванията им, както вече казахме, се извършват според методологията на непрозрачно-прозрачната кутия. На фиг. 1 е представена схема на този вид изследователски процес.

Първият блок отразява наблюдаемия вход към непрозрачната кутия. Това са множество от понятия, подбрани в съответствие със задачата на изследването, които могат да се зададат бипо чрез думиназвания, било чрез конкретни обекти от действителността или техни невербални изображения (снимки, филми, рисунки, схеми, звуци, които издават, и др.). Това са още инструкции за опериране по определен начин с тези понятия, въпроси за свойствата на съответните обекти и др.

Вторият блок е по същество непрозрачната кутия на човешката памет, която участва активно при опериране с понятията според инструкцията. В четвъртия блок са посочени различни наблюдавани проя-



Фиг. 1. Схема на изследователския процес на паметта

по методологията на непрозрачно-прозрачната кутия

ви на познавателната дейност, която се обуславя от функционирането на паметта.

Според разглежданата методология задачата на изследователя е да се опита да обясни изхода от непрозрачната кутия като функция на входа ѝ. За целта той строи теоретичен модел, който изразява в компактна форма съответните функционални зависимости. С построяването на теоретичния модел изследователят сякаш насочва силен сноп светлина върху потъналите в мрак, но активнодействащи паметови механизми, т. е. превръща непрозрачната кутия в прозрачна (третият блок в схемата на фиг. 1) и по този начин ни дава възможност да наблюдаваме как функционира интересуващата ни паметова система.

Петият блок съдържа дедукции от теоретичния модел, които съответствуват на различните видове наблюдаеми прояви на паметовата система, посочени в четвърти блок. Тук се задават формули за време на преход от даден възел до всеки друг възел според теоретичния мрежов модел на семантичната памет, които трябва да предсказват емпирично установените времена за отговори: определят се теоретични критерии за класификации, които обясняват класификационното поведение на изследваните лица (ИЛ); извеждат се формули за разстояния между възли, по които се получават теоретични числови стойности, предсказващи емпиричните оценки на ИЛ от процедурите за скалиране на смислова близост между съответните понятия, и др.

Наблюдаваните прояви на паметовата система (блок 4) могат да се квалифицират по определени начини и да се приведат в матрици на близост между входните понятия (блок 6). (По-надолу ще дадем конкретни примери за тези операционни процедури.) Подобни матрици на близост могат да се получат и чрез дедуктивна квантификация, като се излезе от съответния теоретичен модел (блок 7). При това чрез всяка емпирична или теоретична процедура се получава отделна матрица на близости, в чиято основа лежи структура, която може да се разкрие, ако числовите оценки за близост се подложат на анализ чрез алгоритмите на многомерното психологично скалиране (блок 8а) или чрез процедурите на йерархичното клъстериране (блок 8б). В първия случай се получава метрична конфигурация в многомерно признаково пространство, а във втория случай — йерархично дърво.

При такава схема на изследователски процес адекватността на даден теоретичен модел се проверява, като се измерва степента на съответствие между теоретични и емпирични резултати.

Нека да вземем някаква област от знанието и да представим понятията и връзките между тях според теоретичните положения на мрежовия модел на семантичната памет (Rumelhart, Lindsay и Norman, 1972). Това може да се направи например чрез анализ на дефиниции в речници и учебници. Така ще получим теоретичната структура на семантичната памет (блок 3), изпълнена с конкретно съдържание. Нека да вземем

думи-названия на част от понятията и да ги дадем на множество ИЛ с инструкцията да ги групират по смислово сходство (втория вид наблюдаема проява на познавателната дейност в блок 4). От емпирично получените групировки получаваме числови оценки за близостта между всеки две думи-понятия, като използваме идеята, че колкото по-често две думи-понятия се появяват в една и съща група, толкова по-близо са разположени в йерархичните структури на семантичната памет. Обработваме матрицата на смислова близост чрез йерархичния клъстерен анализ и получаваме емпирично йерархично дърво (горното квадратче на блок 8б).

Върху същото множество от думи-понятия прилагаме дедуктивни правила за групиране според теоретични критерии за смислова близост (блок 5). Извършваме квантификация на теоретичните групировки по определен алгоритъм и получаваме теоретична матрица с числови стойности на близостта между всеки две понятия (блок 7). Анализираме матрицата чрез същите алгоритми на йерархичното клъстериране, в резултат на което построяваме теоретичното йерархично дърво (долното квадратче на блок 8б). Накрая оценяваме степента на съответствие между теоретичното и емпиричното дърво (блок 8б), което е основната цел на изследователския процес.

По аналогичен начин постъпваме и в случаите, когато проверяваме следствия от признаков модел. Тогава ще получим емпирична (горното квадратче в блок 8а) и теоретична (долното квадратче в блок 8а) метрична конфигурация. Проверката за адекватност на модела към наблюдаваните данни се извършва отново в последния блок, а именно блок 8а.

Като илюстрация на описаната методология сега ще разгледаме резултатите от експериментални изследвания по процедурите: скалиране на смислова близост между думи-понятия: класификация по смислово сходство и свободни словесни асоциации.

1. Скалиране на смислова близост между думи-понятия

В зависимост от целите и задачите на експеримента се вземат n думи-стимули, които се комбинират по двойки така, че всяка дума

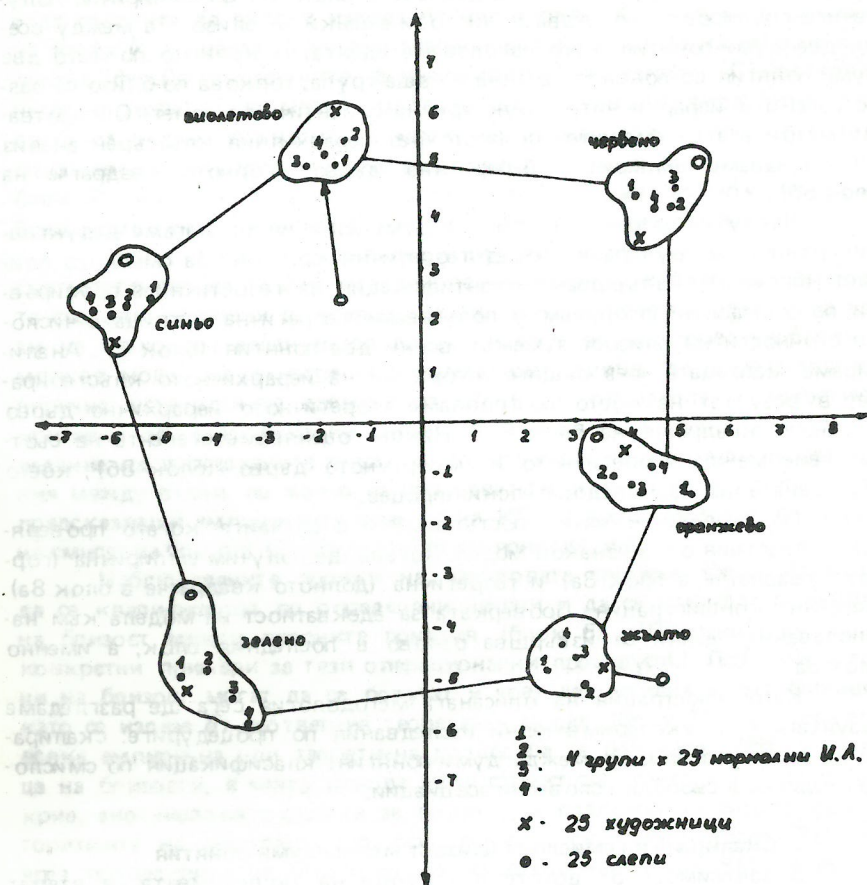
$$n(n-1)$$

да бъде съчетана с всяка друга дума. Получават се ————— различ-

2

ни двойки. Множество от K изследвани лица оценяват думите във всяка двойка по смислово сходство, като използват например 10-бална скала. Бал 10 съответствува на оценката „много се различават“, а бал 1 — „много си приличат“. Средноаритметичният бал от K -оценки служи като мярка на близостта между съответните понятия в семантичната памет. Както посочихме по-горе, матрицата на смислова близост се обработва чрез алгоритми на метричен или неметричен анализ и се полу-

чава съответна конфигурация или структура. Този метод е бил използван за изследване структурата на различни понятия в семантичната памет на ИЛ, като професии, болести, цветове и др.



Фиг. 2. Двумерна конфигурация на понятията за шест цвета в семантичната памет на три групи ИЛ (по Герганов, 1981)

В експеримент за изследване структурата на понятията за цветовете зададохме шест думиназвания на цветове за скалиране по смислово сходство от три групи ИЛ — слепи по рождение, художници-живописци и обикновени ИЛ с нормално цветово зрение (Герганов, 1981). След като обработихме матриците на смissoва близост чрез методите на многомерно скалиране, получихме кръгова конфигурация в двумерно признаково пространство с оси: „червено-зелено“ и „жълто-синьо“ (фиг. 2). Точно такава конфигурация се получава и тогава, ко-

гато се скалират по сходство цветови образци. Очертаните области отговарят на съответните понятия за шестте цвета. Интересно е да се отбележи, че макар да са лишени от сетивен зрителен опит, слепите по рождение са формирали такива понятия, каквито имат и виждащите с нормално цветово зрение. Това е станало благодарение на езика, чрез който те са получили резултатите от познавателната дейност на виждащите хора.

2. Класификация по смислово сходство

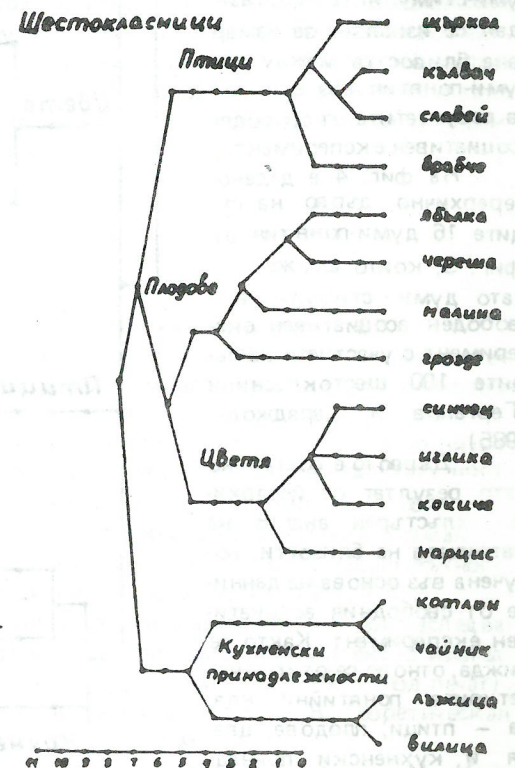
При този метод на ИЛ се дава множество от п думи със задачата да ги групират в колкото класа искат, но така, че в един и същи клас да поставят само думи, които според тях са близки по значение. Като индекс за смissoва близост между две думи се взема броят на групите, в които те са поставени заедно.

Матрицата на смissoва близост се обработва също като в предишния случай чрез многомерно скалиране или йерархично клъстеризиране. На фиг. 3 е показано йерархично дърво с клъстерен анализ на матрица по смissoва близост, получена в експеримент за свободна класификация по смислово сходство на 16 думи от 100 шестокласници — носители на българския език (Герганов и Караджова, 1984).

В дървото ясно се отделят четири понятийни класа: птици, плодове, цветя, кухненски принадлежности. Мрежовият модел на семантичната памет добре предсказва тази структура.

3. Свободни словесни асоциации

Методът на свободните словесни асоциации е един от найстарите в експерименталната



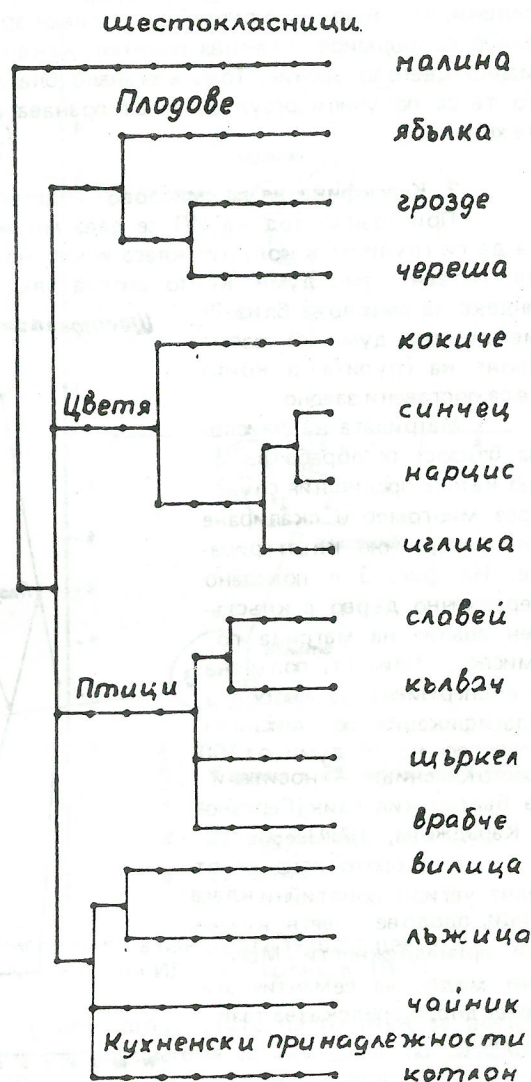
Фиг. 3. Йерархична структура на 16 понятия в семантичната памет на 100 шестокласници (въз основа на емпирични данни от свободната класификация) (по Герганов и Караджова, 1984)

психология. Но едва сега той се използва като операционална процедура за изследване на семантичната памет. В светлината на мрежовите модели, когато се подаде дума-стимул, ИП ще отговори с такава думи-асоциации, чиито възли са близо до възела на думата-стимул. Освен това в семантичната мрежа колкото по-близо са два възела, толкова по-голям брой общи асоциации ще пораждат съответните думи-стимули. Тъкмо тази идея се използва за измерване близостта между две думи-понятия въз основа на резултатите от свободен асоциативен експеримент.

На фиг. 4 е дадено йерархично дърво на същите 16 думи-понятия от фиг. 3, които служеха като думи-стимули в свободен асоциативен експеримент с участието на същите 100 шестокласници (Герганов и Караджова, 1985).

Дървото е построено като резултат от йерархичен клъстерен анализ на матрицата на близости, получена въз основа на данните от свободния асоциативен експеримент. Както се вижда, отново се открояват четирите понятийни класа — птици, плодове, цветя и кухненски принадлежности.

Подробности за планирането и провеждането на разглежданите експерименти, както и за методите, чрез които са обрабо-



Фиг. 4. Йерархична структура на 16 понятия в семантичната памет на 100 шестокласници (въз основа на емпирични данни от свободен асоциативен експеримент) (по Герганов и Караджова, 1985)

тени и анализирани експерименталните данни, могат да се намерят в посочените библиографски източници. Тези и някои други операционални процедури, посочени в блок 4 на фиг. 1, са описани подробно в книгата „Памет и смисъл“ (Герганов, 1987).

В заключение могат да се направят следните изводи:

Операционалните процедури, които се развиват върху наблюдаемите прояви на познавателната дейност, водят до емпирични резултати със силата на научни факти.

Ако дедуктивно изведените следствия от даден теоретичен модел не се съгласуват с тези резултати, моделът трябва да се промени така, че адекватно да описва наблюденията.

Когато едни и същи наблюдения се описват еднакво добре от два различни теоретични модела, трябва да се търсят такива операционални процедури, които водят до резултати, потвърждаващи следствията от единия модел и противоречащи на следствията от другия. Тогава конкуренцията между моделите ще се разреши в полза на по-адекватния и така ще се умножават нашите знания за работата на един от най-важните психични механизми — човешката памет.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Герганов, Е. Памет и смисъл. С., Наука и изкуство, 1987.
2. Герганов, Е. Многомерно психологично скалиране на смислово сходство. — В: Първа национална младежка школа по езикознание. С., БАН, 1981.
3. Герганов, Е., К. Караджова. Структура на понятията в семантичната памет на нормални деца и на деца с умствена недостатъчност. I. Класификация по смислова близост. — Психология, 1984, № 5.
4. Герганов, Е., К. Караджова. Структура на понятията в семантичната памет на нормални деца и на деца с умствена недостатъчност. II. Свободни словесни асоциации. — Психология, 1985, 12.
5. Герганов, Е., Б. Кокинов. Информационен подход при изследване на паметта в психологията. — Програма за комплексно изследване на човека и неговия мозък. С., ЦНИМЗ, № 2, 1987 (под печат).
6. Кастлер, Г. Общие принципы анализа систем. — В: Теоретическая и математическая биология. М., Мир, 1968.
7. Кляцки, Р. Память человека. Структуры и процессы. М., Мир, 1978.
8. Adams, J. Human Memory. New York, McGraw-Hill, 1967.
9. Ebbinghaus, H. Über das Gedächtnis. Leipzig, 1985.
10. Hempel, C. G. Fundamentals of Concept Information, in Empirical Science. — In: International Encyclopedia of Unified Science, Vol. 2, Chicago, University of Chicago Press.

11. Hilgard, E. R., G. H. Bower. Theories of Learning. New Jersey, Prentice-Hall, 1975.
12. Margenau, H., The Nature of Physical Reality. New York, McGraw-Hill, 1950.
13. Rips, L. J., E. J. Shoben, E. E. Smith. Semantic Distance and the Verification of Semantic Relations. — Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 1973, No 12.
14. Rumelhart, D. E., P. H. Lindsay, D. A. Norman. A Process Model for Long-Term Memory. — In: Organization of Memory. New York, Academic Press, 1972.
15. Slack, J. Изказване на кръгла маса „Информатика и психология“ на 12-а лятна школа по програмиране. Варна, 1987.
16. Torgenson, W. S. Theory and Methods of Scaling, New York, Wiley, 1958.
17. Underwood, B. J., R. W. Schulz. Meaningfulness and Verbal Learning. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1960.

ИНФОРМАЦИОНЕН ПОДХОД ПРИ МОДЕЛИРАНЕ НА ПАМЕТА В ПСИХОЛОГИЯТА

Е. Герганов, Институт за чуждестранни студенти
Б. Кокинов, БАН
Институт по математика

1. Информационният подход при изследването на паметта на човека

Исторически са се утвърдили две основни нива при изучаването на човешката памет: поведенческо и невробиологично.

На първото равнище паметта се разглежда като функция на мозъка, като част от познавателната активност и поведението на човека. Дълги години паметта се е разглеждала като способност да се възпроизвежда информация, т. е. като пасивен склад на информация. Според съвременното разбиране [8] обаче паметта е активна дейност, съставна част на всички познавателни процеси, даваща възможност на човек не само да възпроизвежда, но и да възприема, да разсъждава и да се обучава. Ето защо всички тези процеси могат да се обяснят с организацията на паметта.

На второто равнище изследванията са насочени към изучаване физическия субстрат на паметта — мозъка. Изследват се структурата и поведението на отделния неврон, образуването на синапси между невроните и протичащите при това биохимични реакции, биоелектрическата активност на мозъка и други.

На всяко от тези равнища се изучават важни аспекти на паметта, но за да се получи цялостна теория на човешката памет, е необходимо да се установи връзка между двете равнища на разглеждане. Необходимо е да се отговори на въпроса, какви са невробиологичните механизми, реализиращи дадено поведение. Оказва се обаче, че изследователите от двете равнища използват доста различни езици и не могат да се разберат помежду си.

Информационният подход при моделирането на познавателните процеси е опит да се намери подходящ общ език за изследователите в тези области — езикът на информатиката. Този език допада на психолозите, защото не е обременен с представи за физичните, химичните и биологичните процеси в човешкия мозък. Той допада и на невробиолозите, защото описва поведението като функция на напълно определени вътрешни структури и процеси. Информационният подход се прилага и на двете разглеждани равнища, които в този случай се наричат съответно макроструктурно и микроструктурно.

На макроструктурно равнище този подход изучава каква именно информация се съхранява в паметта на човека, как е организирана, за какво и как се използва. Той изследва какви информационни структури се съхраняват в паметта, какви информационни процеси протичат в нея.

На микроструктурно равнище се изследват по-прости информационни структури и процеси, които, от една страна, стоят в основата на структурите и процесите от макроравнището, а, от друга страна, могат да се търсят по-преки съответствия между тях и невробиологичните структури и механизми. За целта се правят опити за построяване на информационни модели на невронните мрежи (17, 27) още от 60-те години. Тези идеи намират силно развитие през последните години (20, 23, 24, 28) и доведоха до нови архитектури и хардуерни реализации.

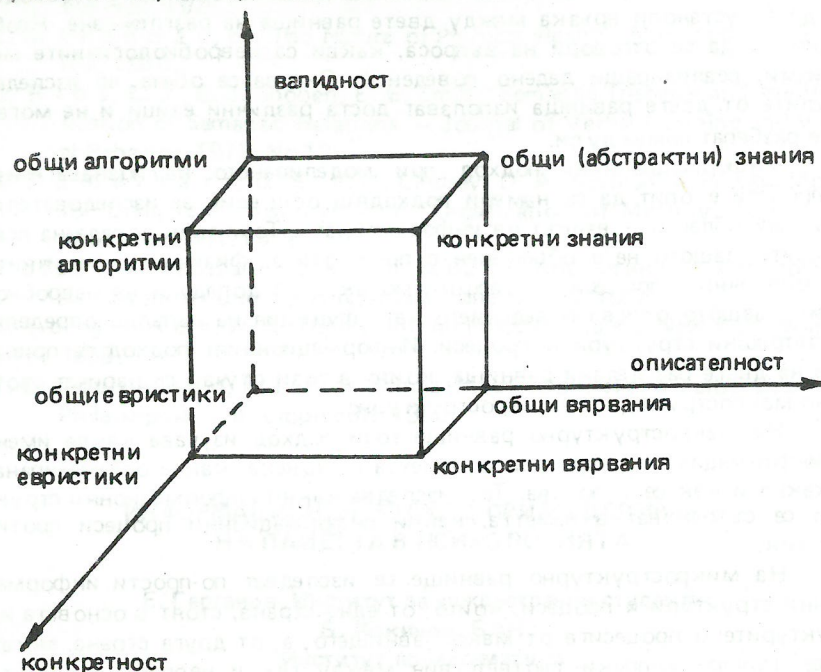
Тази статия е посветена на информационния подход на макроструктурно равнище.

2. Каква информация се съхранява в човешката памет?

На фиг. 1 е направен опит за класификация на видовете информация, която се съхранява в паметта на човека.

При класификацията на информационните структури са използвани три критерия (описателност, конкретност и валидност), всеки от които е континуален и поради това класовете, записани по върховете на куба, са условни и с размити граници. Критерият описателност отразява степента на пряка изпълнимост на съответната информационна структура от биологичния хардуер или необходимостта от друга информационна структура, която да я интерпретира. Критерият конкретност отразява степента на детайлност на описанието на ситуацията или

действието от съответната структура. А критерият валидност отразява гаранциите за успех при използването на съответната структура.



Фиг. 1. Класификация на информационните структури в човешката памет.

Вярванията — това са хипотези, оценки, убеждения, а знанията — понятия, факти, събития и други. Алгоритмите са програми за действие, които винаги водят до успех, а евристиките — програми за действие, които в повечето случаи водят до успех, и то по-бързо от алгоритмите, но невинаги. Изглежда, че единствената информация, която човек получава по наследство, са някои общи евристички — инстинктите.

Често в литературата по изкуствен интелект цялата съхранена информация в човешката памет се нарича знание, а не само именуванията по този начин върхове на куба (фиг. 1). Ето защо проблемът за представяне на информацията в човешката памет в определени структури, начините за тяхното използване, достъпът до тях е прието да се нарича представяне на знания (13.).

3. Основни информационни модели на представяне на знания

3.1. Процедурни модели. В процедурните модели знанията се представят във вид на програми за действие (30, 31). Така на-

пример знанията ни за понятието „плуване“ се представят чрез програма, която реализира плуването, знанията за наредбата в някакво множество — чрез програма за сортиране, знанията за местоимението „мъж“ — чрез програма за намиране на последното срещнато съществително от мъжки род. Този подход е доведен до крайност в т. нар. процедурна семантика (19, 32), където значението, смисълът например на едно въпросително изречение се свежда до програма, която намира отговора на поставения въпрос. Очевидно този краен подход е абсурден, тъй като означава, че не можем да разберем въпроса, ако не можем да му отговорим; че не можем да знаем какво означава плуване, ако не можем да плуваме, и т. н.

И така ясно е, че процедурните знания не изчерпват всички видове знания. От друга страна обаче, те са необходима съставна част на всеки модел, за да интерпретират декларативните знания. Едно от предимствата на този вид представяне е високата му ефективност, защото при него не се разчита на общи стратегии, а се използват специфични знания за конкретната област. В същото време развитието и разширяването на знанията в този модел са изключително трудни и неефективни.

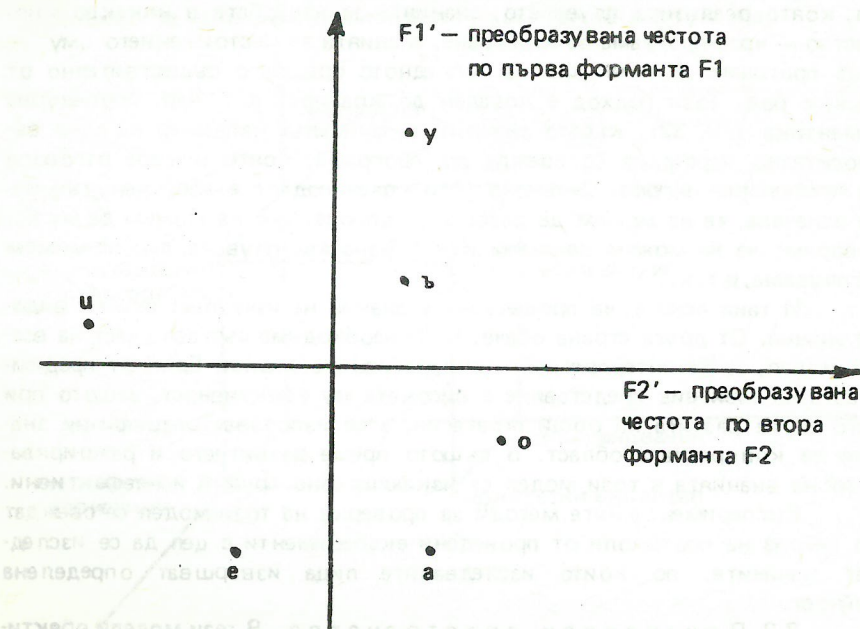
Експерименталните методи за проверка на този модел се свеждат до анализ на протоколи от проведени експерименти с цел да се изследват начините, по които изследваните лица извършват определена дейност.

3.2. Признакови пространства. В тези модели обектите и понятията се представят като точки (вектори) или области в многомерно пространство, осите на което представят някакви признаци, свойства (4, 26, 29). Ето защо пространството се нарича признаково, а понятията се представят чрез признакови вектори. Осите в пространството могат да бъдат континуални (например размери, тегло, честотен спектър) или дискретни (пол, цвят, брой елементи). На фиг. 2 е даден пример, в който гласните звукове в българския език са представени като области в двумерно когнитивно пространство, осите на което имат точни акустични съответствия — честота по втора форманта и честота по първа форманта, преобразувана по определен закон (18).

По-нататъшното развитие на този вид модели доведе до използването на размити множества, за да се дефинират размити области, представляващи съответните понятия, до въвеждането на различни тегла за различни осци в пространството, съответстващи на различната значимост на признаците.

Тези модели позволяват да се дефинира разстояние между представените обекти и понятия, което може да се проверява експериментално чрез различни процедури за психологично измерване: оценки за сходство, сравняване на асоциациите, сравняване по двойки и други (3). Може да се решава и обратната задача, по получени експериментални данни за субективните разстояния между понятията да се възстановят многомерното признаково пространство и точките, съответству-

ващи на понятията в него — тази задача е известна под името многомерно скалиране (3).



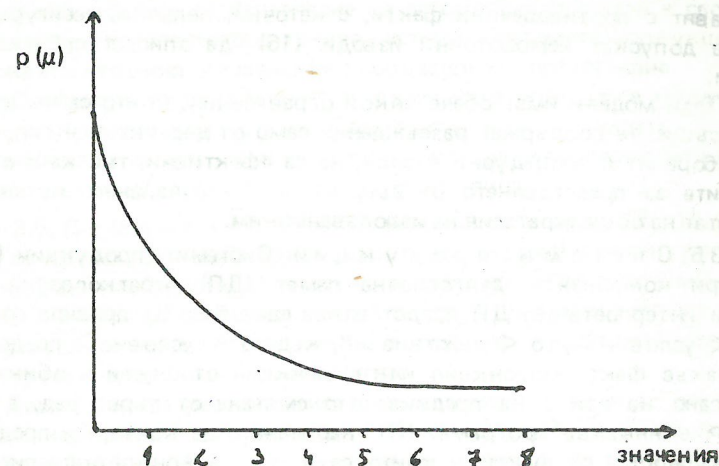
Фиг. 2. Признаково пространство за българските гласни.

Този модел е удобен за обучение и класификация, но не е подходящ за сложни логически разсъждения. Чрез него могат да се представят само ограничен вид знания — знания за обекти и понятия, описани само чрез техните глобални свойства.

3.3. Вероятностни модели. Те са твърде разнообразни (1, 2), но поради липса на място ще се спрем само върху модела на Налимов за естествения език (6). В този модел всяка дума от естествения език има не едно, а множество от значения и тя се представя чрез априорната им вероятност $p(\mu)$. На фиг. 3 е дадено примерното вероятностно разпределение на значенията на думата „игра“ (6).

Като чете или слуша даден текст, човек получава вероятностно разпределение $p(y/\mu)$, което се определя от начина на комбиниране на думата с другите думи в изречението, насочеността на вниманието, емоционално-интелектуалната настройка на възприемащия. Значението на думата в така формирания контекст се определя от вероятностното разпределение $p(\mu/y)$ на значението y , получено по формула-

та на Бейс $p(\mu/y) = k p(\mu) p(y/\mu)$, където k е константа за нормировка. Априорното разпределение може да се получи чрез експериментални процедури като свободен асоциативен експеримент, измерване честотата на употреба на всяко от значенията на дадена дума и други.



Фиг. 3. Априорно вероятностно разпределение на значенията на думата „игра“.

- 1 — играва ситуация с множество недетерминирани алтернативи;
- 2 — играта като модел на сложна система;
- 3 — математическа теория на игрите;
- 4 — хазартна дейност;
- 5 — съревнование — политическо, интелектуално;
- 6 — спортно състезание;
- 7 — шега, развлечение;
- 8 — сценична дейност.

3.4. Л о г и ч е с к и м о д е л и. Езикът, който обикновено се използва тук, е езикът на предикатното смятане от първи ред или негово подмножество (7, 13, 15). Например:

БАЩА (Иван, Петър).

БАЩА (Петър, Димитър).

[БАЩА (X, Y) ∧ БАЩА (Y, Z)] → ДЯДО (X, Z).

Първата формула изразява факта, че Иван е баща на Петър, втората, че Петър е баща на Димитър, а третата изразява импликацията, че ако X е баща на Y, а Y е баща на Z, то X е дядо на Z. Освен езика в модела са фиксирани база от знания (БЗ) — факти и импликации, и правила за извод. В зависимост от вида на тези правила получаваме

различни модели: натурален извод, метод на резолюцията и други (13).

Логическите модели имат ясна и чиста семантика, осигуряват надеждност на изводите, обучението при тях се обяснява лесно, чрез просто добавяне на нови факти и импликации към БЗ. В последните години тези модели разшириха възможностите си в посока да могат да боравят с противоречиви факти, с неточни, непълни, несигурни знания, да допускат немонотонни изводи (16), да описват събития (22) и други.

Тези модели имат обаче някои ограничения, които са им вътрешно присъщи: те поддържат разсъждения само от дедуктивен тип, не могат да боравят с процедурни знания, не са ефективни, тъй като отделят въпросите за представянето от въпросите за използването на знанията и разчитат на обща стратегия на използването им.

3.5. Системи продукции. Системите продукции (7, 13) имат три компонента: дългосрочна памет (ДП), краткосрочна памет (КП) и интерпретатор. ДП представлява една база от правила от вида: „Ако < условие >, то < действие >“, където < условие > представлява някакъв факт, конюнкция или дизюнкция от факти и обикновено е записано на езика на предикатното смятане от първи ред, а < действие > е някаква програма. КП, наричана още контекст, представлява съвкупността от фактите, които са в сила в конкретната ситуация. Тези факти са написани на същия език, чрез който са изразени условията в правилата от ДП. Интерпретаторът е програма, която управлява действията на системата. Той проверява кои правила са приложими в дадената ситуация, т. е. условията им са изпълнени в текущия контекст, избира едно от тях и предизвиква изпълнението на действието от дясната му част.

Пример на система продукции за разпознаване на животни:

Правила в ДП:

Аю <Х има козина>, то <запиши в КП, че Х е бозайник>
Ако <Х дава мляко>, то <запиши в КП, че Х е бозайник>
Ако <Х има пера>, то <запиши в КП, че Х е птица>
Ако <Х лети и Х снася яйца>, то <запиши в КП, че Х е птица>
Ако <Х е бозайник и Х яде месо>, то <запиши в КП, че Х е хищник>
Ако <Х е хищник и Х е жълто-кафяв на цвят и Х има тъмни ивици>, то <запиши в КП, че Х е тигър>

В КП първоначално има описанието на животно:

Х има козина.

Х яде месо.

Х има тъмни ивици.

Х е жълто-кафяв на цвят.

Като резултат от работата на системата в КП ще се появи фактът, че Х е тигър.

Описаният модел е почти единственият начин за декларативно

представяне на процедурни знания. Това позволява сравнително лесно да се осъществява обучението, тъй като то се моделира чрез добавяне, премахване или видоизменяне на отделно правило. Това е възможно поради голямата модулност на модела — правилата не се обръщат едно към друго, а комуникират само чрез КВП. В същото време това не е естествен начин за изразяване на алгоритми, тъй като е сложно да се проследи уплътнението в такава система. Системите продукции имат по-ниска ефективност в сравнение с процедурното представяне.

Описаният формализъм е създаден като опит да се моделира решаването на задачи от човека. Средствата за експериментална проверка на модела са анализ на протоколи от проведени експерименти за решаване на определен тип задачи от изследваните лица.

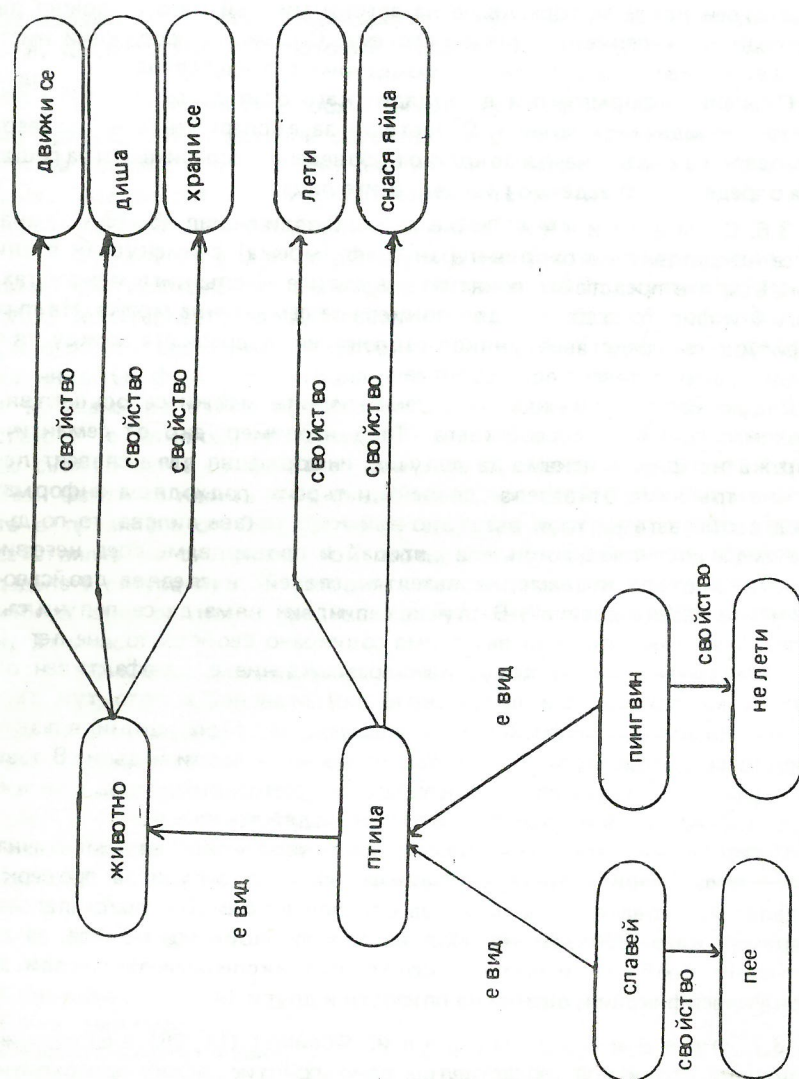
3.6. Семантични мрежи. В този модел (5, 13, 11) знанията се представят като ориентиран граф (мрежа) с именувани възли и дъги. Възлите представят понятията, а дъгите — връзките между тях. На фиг. 4 и фиг. 5 са дадени два примера за семантична мрежа. На първата фигура са представени няколко понятия и връзките между тях, а на втората е представено едно събитие.

Дедуктивните разсъждения в семантичните мрежи се осъществяват чрез наследяване на свойствата. Така например, ако от семантичната мрежа на фиг. 4 искаме да получим информация дали славей лети, то ние търгваме от възела „славей“ и търсим подходяща информация сред свойствата на този възел, но тъй като такава липсва, то по дъгата „е вид“ достигаем до възела „птица“ и проверяваме сред неговите свойства. Тогава казваме, че възелът „славей“ наследява свойството „лети“ на възела „птица“. В случая с пингвин няма да се получи същият резултат, тъй като този възел има социирано свойството „не лети“.

Този механизъм за дедуктивно разсъждение е по-ефективен от съответния механизъм при логическото представяне, защото тук търсенето на подходяща информация е насочено от експлицитни връзки. Обучението се осъществява чрез добавяне на нови възли и дъги. В този модел трудно се описват по-сложни твърдения като конюнкция, дизюнкция и отрицание, липсват процедурни знания за действията.

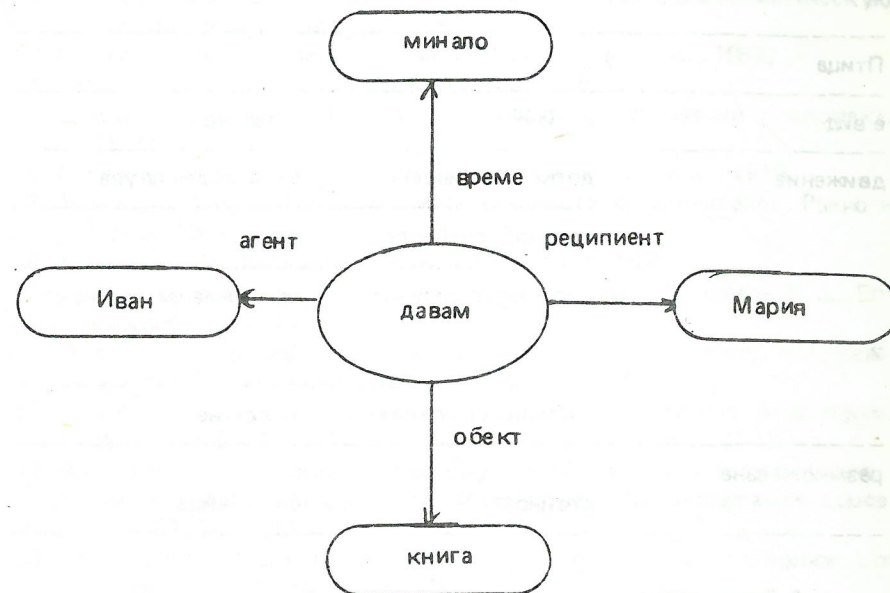
Семантичните мрежи са широко използван модел на семантичната памет и са развити доста експериментални процедури за проверка на модела: изследване на времето за отговор на даден въпрос (латентното време) като функция на броя връзки, по които се минава, за да се отговори; свободен и насочен асоциативен експеримент; методи за свободна класификация, оценка на близости и други (3).

3.7. Фреймови модели. Фреймът (14, 25) е сложна информационна структура, представляваща едно понятие, обект или събитие чрез свойствата му, съставните му части, отношенията му с други понятия и програмите за действие с него. Той представлява съвкупност от клетки (възли), наречени слотове, всеки от които подлежи на запълване с текуща информация (стойност). С всеки от слотовете е асоциира-



Фиг. 4. Семантична мрежа, представяща някои понятия.

на допълнителна информация за типа на допустимите стойности, за подразбиращата се стойност, за действията, които трябва да се предприемат, за да се получи съответната стойност или за действията, които се предприемат в дадена ситуация. На табл. 1 е даден пример за фрейм за понятието „птица“.



Фиг. 5. Семантична мрежа, представяща събитието: „Иван даде книгата на Мария“.

Фреймовият модел съчетава декларативни и процедурни знания, поради което, от една страна, е доста универсален, а, от друга, е доста ефективен, защото съчетава общите стратегии със специфични знания, асоциирани с всеки слот. Тук наред с механизма за наследяване на свойства е въведен и механизмът на подразбиращите се стойности, което често спестява много изчисления.

В същото време той не е достатъчно гъвкав, защото подразбиращите се стойности не зависят от контекста. Обучението се обяснява трудно чрез този модел, тъй като това предполага формирането на нов фрейм, което е сложна процедура. Не са развити достатъчно добре и методите за достъп до отделните фреймове.

Методите за експериментална проверка на модела не са получили достатъчно развитие.

Таблица 1

Фрейм, представящ понятието за птица

Птица		
е вид	стойност	животно
движение	допуст. стойности	лети, ходи, плува
	подразб. стойност	лети
	ако е необходимо	програма за установяване средствата за движение
	моторна програма	за летене
размножаване	стойност	снася яйца

4. Заключение

Всеки от разглежданите модели има своите предимства и недостатъци, поради което немалко изследователи в последно време са се насочили към съчетаване на положителните страни на няколко модела, например на семантични мрежи и системи продукции (9), на фреймовия модел и семантични мрежи (12, 21) и други.

Една друга тенденция, очертаваща се в последно време, е търсенето на връзки с микроструктурното равнище, търсенето на базови механизми, стоящи в основата на процесите от макроструктурното равнище на съответния модел. Например в (10, 12, 21) специално внимание се отделя на механизмите за достъп до информацията в паметта.

В заключение ще отбележим, че през последните десетина години се зароди нова интердисциплинарна наука за познанието (cognitive science), която на основата на информационния подход към моделиране на познавателните процеси обедини изследователи от много различни науки, като изкуствен интелект, когнитивна психология, лингвистика, психолингвистика, невробиология, невропсихология и други.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аткинсон, Р. Человеческая память и процесс обучения. М., Прогресс, 1980.
2. Аткинсон, Р., Г. Бауэр, Э. Кротерс. Введение в математическую теорию обучения. М., Мир, 1969.
3. Герганов, Е. Памет и смисъл. С., Наука и изкуство, 1987.
4. Клацки, Р. Память человека. М., Мир, 1978.
5. Линдсей, П., Д. Норман. Переработка информации у человека. М., Мир, 1974.
6. Налимов, В. Вероятностная модель языка. М., Наука, 1979.
7. Нильсон, Н. Принципы искусственного интеллекта. М., Радио и связь, 1985.
8. Хофман, И. Активная память. М., Прогресс, 1986.
9. Anderson, J. Language, Memory and Thought. Hillsdale — N. J., Erlbaum, 1976.
10. Anderson, J. A Spreading Activation Theory of Memory. — J. Verbal Learning Verbal Behav., 22, 1983.
11. Anderson, J., G. Bower. Human Associative Memory. Washington, Winston & Sons, 1973.
12. Barnev, P., B. Kokinov. Knowledge Representation in Human Memory: An Information Model. — In: Mathematics and Mathematical Education '87. Sofia, BAS, 1987.
13. Barr, A., E. Feigenbaum. The Handbook of Artificial Intelligence. Los Altos, William Kaufman, inc., 1981.
14. Bobrov, D., T. Vinograd. An Overview of KPL, a Knowledge Representation Language. — Cognitive Sci., 1, 1977, No 1.
15. Clocksin, V., C. Mellish. Programming in PROLOG. Berlin, Springer-Verlag, 1981.
16. Delgrande, J., J. Mylopoulos. Knowledge Representation: Features of Knowledge. — In: Bibel. Jorand Fundamentals of A. I. Berlin, Springer-Verlag, 1986.
17. Farley, B., W. Clark. Simulation of Self-Organizing Systems by a Digital Computer. — IRE Trans. Inform. Theory., 4, 1954.
18. Gerганов, Е., Т. Пашова, В. Николов. A Model for perception of Speech Sounds. (Сборник от доклади на втората национална конференция по акустика). Варна, 1975.
19. Johnson-Laird, P. Procedural Semantics. — Cognition, 5, 1977, No 3.
20. Kohonen, T. Self-Organization and Associative Memory. Berlin, Springer-Verlag, 1984.
21. Kokinov, B. Knowledge Representation in Human Memory: Some Experiments with a Computer Model. — First National Youth School on 'Computer Applications in Scientific Work'. Varna, 1986.

22. K o w a l s k i, R., M. Sergot. A Logic-Based Calculus of Events. — In: Foundations of Knowledge Base Management, 1985.
23. L a n s n e r, A. Information Processing in a Network of Model Neurons. A Computer Simulation Study. Report TRITA-NA8211. Stockholm, Royal Inst. of Technology, 1982.
24. L a n s n e r, A. Investigations into the Pattern Processing Capabilities of Associative Nets. Dissertation TRITA-NA8601. Stockholm, Royal Inst. of Technology, 1986.
25. M i n s k y, M. A Framework for Representing Knowledge. — In: Psychology of Computer Vision, 1975.
26. R i p s, L., E. Shoben, E. Smith. Semantic Distance and the Verification of Semantic Relations. — J. Verbal Learning Verbal Behav., 12, 1973.
27. R o c h e s t e r, N. et al. Test on a Cell Assembly Theory of the Action of the Brain, Using a Large Digital Computer. — IRE Trans. Inform. Theory, 4, 1954.
28. S l a c k, J. The Value of non-von Neuman Architecture for A. I. Summer School 'Programming '87', Varna, 1987.
29. S m i t h, E., E. Shoben, L. Rips. Structure and Process in Semantic Memory: A Featural Model for Semantic Decision. — Psychol. Rev., 81, 1974.
30. W i n o g r a d, T. Understanding Natural Language. N. Y., Academic Press, 1972.
31. W i n o g r a d, T. Frame Representations and the Declarative/Procedural Controversy. — In: Representation and Understanding. N. Y., Academic Press, 1975.
32. W i n o g r a d, T. Towards a Procedural Understanding of Semantics. — Rev. Int. Philos., 1976, No 34.

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА ПАМЕТОВИТЕ ФУНКЦИИ

Л. Мавлов — МА, НИИПН

1. Мозъчни системи, свързани с процесите на запомняне
 - а) Система за съпоставяне на следите от миналия опит с актуалните въздействия — модально неспецифична система, свързана с лимбични мозъчни структури, най-вече с хипокампа. Поражението на тези структури води до нарушено прехвърляне на текущите впечатления в дългосрочната памет, без да се засягат консолидираните в миналото следи.
 - б) Система от гностичните (ретро-роландови) области на кората — седалище на модально специфични сетивни образи. Поражението им

води до паметови нарушения в пределите на определена сензорна модальност.

в) Система, използваща речевите корови зони на лявата хемисфера, която кодира възприетата информация в логико-граматични и смислови структури. У човека е главният механизъм за превеждане на паметовите следи от краткосрочната в дългосрочната памет. Свързана е предимно с парieto-темпоралната кора на лявата хемисфера. При поражение на тези зони се нарушава превръщането на изолираните раздробени следи в окрупнени организирани структури. Тази памет няма модально специфичен, а системно специфичен характер.

г) Система, извършваща „субективна организация“ на възприетата информация, като избира нейните съществени признаци. Свързана е с челните дялове на мозъка и най-вече с префронталната кора. Нейното разрушаване води до разстройване на активната изборителна мнестична дейност. Непосредственото пасивно запечатляване на следите се запазва и те могат да се кодират в сложни, включително и речеви системи. Обаче липсва собствената задача да се запомни или припомни определен субективно необходим материал. Липсата на активно запомняне и наличието само на пасивно удържане на информацията имат за резултат безконтролно изплуване на странични и несъществени следи и инертни стереотипи.

2. Невродинамични фактори при паметовите функции

а) Поддържане на оптимален тонус на мозъчната кора. Осигурява се от импулсите на ретикуларната формация (асцендентна ретикуларна активизираща система — АРАС). Пораженията в ретикуларните стволни отдели и някои структури на диенцефалона водят до понижаване тонуса на кората и съответно до нарушаване на процесите на паметова ретенция. Нарушението се проявява равномерно във всички модальности, т.е. има модально неспецифичен характер.

б) Наличие на подходяща невродинамична подвижност на нервните процеси. Осигурява се от дейността на челните дялове на мозъка. При тяхното увреждане се проявява патологична инертност, с трудно превключване от една система паметови следи към друга. Затруднява се лесното възпроизвеждане на нужните следи при тяхното асоциирано извличане.

3. Клинични форми на паметовите нарушения

а) Корсаков синдром. Изразява се в груби нарушения на общата памет. Характерно е забравянето на текущи събития — антероградна амнезия. В резултат се получава загуба на временовата организация на събитията и на регистрацията на следите според тяхната последователност във времето. Загубва се и цялостното преживяване на личните спомени и събития, като болният живее в свят от изолирани впечатления, които не образуват единно цяло. Типични са конфабулациите — фантастични спомени, които се стремят да запълнят празнотите по оста на вре-

мето в субективното му преживяване. Често се установява разрушаване на мамиларните телца, най-вече при алкохолен Корсаков синдром. Може да се прояви и при увреждания на хипокампа. При клиничен случай на едностранно увреждане на хипокампа е извършено временно изключване на другия хипокамп чрез интракаротидно въвеждане на амилтал-натрий. В резултат е получено краткотрайно, но грубо нарушаване на общата памет (Б. Милнер). Функционирането на системата се осъществява от кръга на Пейпец — хипокамп—мамиларни телца—преден таламус—лимбична кора. Мамиларните телца са основно реле на хипокампа—ната система за обща (неспецифична) памет. Целуларните изследвания показват наличие в тези структури на неврони, които реагират не на модално специфични въздействия (зрителни, слухови и др.), а на всяка промяна на стимулацията. Те съхраняват следите от миналите въздействия и ги сравняват с новите, в каквато и сфера да се появяват.

По-нови невропсихологични изследвания показват, че при Корсаковия синдром не се касае за дефект във фиксирането и удържането на паметовите следи, а за нарушено възпроизвеждане, свързано с процеси на интерференция, лесно потискане на предходните следи и усилено повлияване от странични впечатления и нови стимулации. Така паметовите следи са „записани“, но тяхното извличане и актуализиране са затруднени.

б) Увредите на конвекситалните отдели на мозъчната кора никога не водят до описаните по-горе общи нарушения на паметта. Те предизвикват паметови нарушения с частен характер, които не се съпровождат от намалено бодърстване, нито от забележими нарушения на общата модално неспецифична памет. В зависимост от локализацията на процеса тези огнищни корови увреди поражда сфера на съответния вид гнозис — окципиталните огнища се отразяват на зрителната памет, темпоралните — на слуховата, а париеталните — на тактилно-кинестезичната памет. Всички тези паметови разстройства носят парциален и модално специфичен характер. Локалното увреждане на речевата зона предизвиква заедно с езиковото, афазично нарушение, едновременно и дефект във вербалната памет. Това разстройство засяга всички сензорни модалности, но само лингвистичните кодове на една отделна система — речевата, т. е. то е системно специфично паметово разстройство.

в) Клиничните форми на паметовите разстройства при увреждане на челните дялове на кората се проявяват главно в сферата на построяването и съхранението на активните действия и удържането на сложните програми на дейността. Увреждането на конвекситалните челни области предизвиква нарушаване на мнестичните процеси поради патологична инертност на веднъж възникнали стереотипи, докато поражението на базалните челни области предизвиква патологична разтормозеност и замяна на необходимите импулси с възникващи фрагментарни, случайни и неадекватни действия.

Паметовите разстройства са съществен признак на поражението на челните дялове, но челната кора не трябва да се разглежда като специфичен апарат за съхраняване на паметови следи. Фронталните дялове обаче са необходими за трайно съхраняване на намеренията, регулацията и контрола на протичащата дейност, а у човека осигуряват най-сложните форми на съзнателна дейност, регулирана с помощта на речта. Затова при масивни двустранни поражения на челните дялове се разпада сложната целенасочена дейност. Запаметената конкретна задача лесно се замества от неконтролно изплуващи странични асоциации, влияния на непосредствени впечатления или инертни стереотипи от миналия опит. Същевременно масивните челни увреждания нарушават сложните форми на мнестична дейност, при която запомнянето и възпроизвеждането на представения материал се поставят като специална задача със строго изборителен характер. Като правило у такива болни ориентацията за място и време се запазва, съзнанието е съвсем ясно. На преден план е подчертана инактивност и безинициативност, достигаща до рязка аспонтанност, на фона на отчетливо нарушена критичност.

г) Накрая ще споменем и клиничните прояви на засягане на системата на дългосрочната памет, които се появяват при по-дифузни увреждания на мозъчното вещество и въвличане на обширни корови области. Те са характерни за процеси от типа на Алцхаймеровата болест.

ЛАБОРАТОРНИ МОДЕЛИ НА ПАМЕТА И ЗАУЧАВАНЕТО (Експериментални методики при животни)

В. Петков — БАН, Институт по физиология

Съвременните подходи при изучаването на механизмите на фиксиране, съхранение и възпроизвеждане на паметовите следи се характеризират с широк диапазон от експериментални методики. Независимо от голямото разнообразие на методичните подходи, използвани при изучаването на паметта, всички се основават на следната схема: първо, създаване на специфични експериментални условия, които, най-общо казано, предизвикват промяна в реактивността на изследвания обект (на отделен неврон, на едноклетъчни, многоклетъчни, безгръбначни и гръбначни животни) и, второ, отчитане на промените в реактивността на изследвания обект след различен период от време при повторно възпроизвеждане на специфичните условия от първия етап на експеримента.

Понастоящем експерименталните методики, използвани за изучаване процесите на заучаване и памет, могат да бъдат представени от

филогенетична точка в следните 5 групи: 1) изследвания върху отделни неврони; 2) изследвания върху безгръбначни животни, при които все още не се наблюдава „енцефализация“ на нервната система; 3) изследвания при ракообразни и насекоми — при тях се оформя „првобитен“ мозък; 4) изследвания върху гръбначни животни, при които най-висшият отдел на ЦНС, кората на големите полукълба, липсва — влечуги и птици; и 5) изследвания при бозайници, т. е. при животни, при които мозъчната кора, и по-специално неокортекст, с еволюцията придобива първостепенно значение във функционално и морфологично отношение.

1. Изследвания върху отделни неврони. Не-преодолима пречка, поне засега, за изследване на свързаните със заучаването и паметта промени в отделни неврони в мозъка на бозайниците може да бъде отчасти преодоляна чрез изследване на ултраструктурните, биоелектричните и хистохимичните промени в неврони от тъканни култури, създадени от мозъчни структури, тясно свързани със заучаването и паметта. Чрез локално прилагане на различни невромедиатори и невромодулатори (понастоящем психофармаколозите посочват няколко десетки ендогенни вещества със свойства на невромедиатори и невромодулатори, на техни агонисти и антагонисти) може да се получи изключително точна информация за свързаните със заучаването и паметта неврохимични процеси. По-ограничени са възможностите за получаване на информация при изследвания върху отделни неврони в случаите, когато те са в състава на жив микроорганизъм — например гигантските Маутнерови неврони при рибите.

2. Изследвания при безгръбначни. Безгръбначните и по-специално мекотелите от вида Аплизия представляват много подходящ обект за изучаване на механизмите на различните видове заучаване като сензитизация и хабитуация, две форми на неасоциативно заучаване, а също така и за създаване на класически условни рефлексии. Използването на Аплизия позволява анализирането на корелати на заучаването и паметта на различни равнища: клетъчно, ултраструктурно, молекулярно. Така например посредством експерименти, проведени с това безгръбначно, е било установено, че сензитизацията се осъществява посредством специфично обособен остивен път, различен от този, чрез който се осъществява хабитуацията. Също така изследванията върху сензитизацията на Аплизия са показали, че този вид заучаване е тясно свързан с процеси на последователно пресинапсно освобождаване на определени невромедиатори. Използването на друг вид безгръбначни — планариите, дава възможност да се провеждат детайлни изследвания върху отделните елементи на паметта — фиксация, съхранение, възпроизвеждане.

3. Изследвания върху насекоми. При насекоми те на определен етап от постембрионалното развитие излюпената от яйцето личинка се превръща чрез метаморфоза във възрастен индивид, твър-

де често съвършено различен от личинката. Изследванията върху съхранението на паметовите следи след метаморфозата дава възможност да се проучи влиянието на морфогенетичните процеси и по-специално на нормалното функциониране на хромозомния апарат на невроните за запазването и стабилизирането на паметовите следи. Така например изследванията, проведени върху съхранението на паметовите следи след метаморфозата на бръмбара Тенебрио молитор, са показали, че паметовите следи, фиксирани преди метаморфозата, се запазват и даже се стабилизируют след приключването на този процес.

4. Изследвания върху птици. Както е известно, при птиците и при влечугите кората на мозъчните полукълба не е развита. Функциите на кората се „изпълняват“ от мозъчната структура стриатум. За птиците е характерен специфичен вид заучаване, т. нар. импринтинг. Той се проявява в най-ранните стадии от развитието на новоизлюпената птица — през първите 15–20 часа. Фактът, че този вид заучаване, който е жизненоважен в първите часове от развитието на птичия организъм, се осъществява от стриатума, мозъчната структура, която при бозайниците е съставна част от системата на базалните ганглии, показва, че някои видове заучаване могат да се реализират и от филогенетично стари мозъчни области. Обстоятелството, че импринтингът е ограничен във времето (изчезва на третия ден след излюпването) дава възможност да се проучат връзките между активността на процесите на заучаване и онтогенетичното развитие на нервната система.

5. Изследвания върху бозайници. Експерименталните методики за изследване на заучаването и паметта при бозайниците се основават на създаване по един или друг начин на различни условнорефлекторни реакции. Те са с различна сложност: от отделяне на слюнка при класическите опити на И. П. Павлов до сложни поведенчески актове при т. нар. инструментални видове заучаване. Експерименталните методики за изследване на заучаването и паметта при бозайниците могат да се разделят на следните групи: класическо заучаване, заучаване за пасивно избягване, заучаване чрез вкусово дразнене, заучаване за активно избягване, оперативно заучаване и избирателно заучаване.

5.1. К л а с и ч е с к о з а у ч а в а н е. Този вид заучаване се характеризира със следните особености: безусловнорефлекторният стимул трябва да предизвиква проявата на ясно изразена стереотипна безусловнорефлекторна реакция (напр. саливация при куче); условнорефлекторният стимул не трябва да предизвиква такава реакция; съчетанието на безусловния с условния стимул трябва да води до създаването на условнорефлекторна реакция, която да се проявява само в отговор на условния стимул и да е подобна на безусловната реакция. При класическото заучаване условните реакции се изразяват в промени във вегетативните и соматичните функции на организма (напр. условнорефлекторно забавяне на честотата на сърдечните съкращения, про-

мени в потоотделянето, условнорефлекторно мигане, повдигане на крайник и т. н.). При този вид заучаване освен възможността за проучване на механизмите за създаване на соматовегетативни условни рефлексии може да бъде проследено влиянието на промените в околната среда, на контактите с други животни, на спането, храненето и т. н. върху процесите на заучаване и запаметяване.

5.2. Заучаване за пасивно избягване. С понятието „избягване“ се означава специфично поведение, което не е присъщо на използваните при тези методики животни (плъхове) и се изработва като условнорефлекторна реакция след определен период на заучаване чрез отрицателно (електрично дразнене) подкрепление. Методиките за пасивно избягване дават многобройни възможности за проследяване формирането на краткотрайната и дълготрайната памет, за изясняване на техните морфологични и неврохимични основи (чрез стереотаксично стимулиране или електрокоагулиране с електроди на определени мозъчни структури или чрез прилагане на невромедиаторни агонисти и антагонисти преди, по време и след заучаването, както и в различни периоди на фиксирането и съхранението на паметовите следи), а също така и за фармакологичните възможности за повлияване на паметта.

5.3. Заучаване чрез вкусово дразнене. Спецификата на този вид методики се състои в обстоятелството, че условният сигнал се приема от животното спонтанно и преди получаването на безусловнорефлекторното дразнене, т. е. на експерименталните животни се дава да пият разтвор от захарин, което играе ролята на условен стимул, след което се инжектират с фармакологични средства предизвикващи обратими, но силно изразени за кратък период от време вегетативни дисфункции, наподобяващи картината на остро отравяне. Прилагането на тези вещества играе ролята на безусловнорефлекторно дразнене. Тези методики са твърде удобни за изследване влиянието на продължителността на интервала между подаването на условния и безусловния сигнал върху заучаването и паметта. От практическа гледна точка този вид методики е твърде удобен, тъй като, без да изисква специално лабораторно обзавеждане, дава възможност за създаване на трайни условнорефлекторни реакции при много висок процент от животните. За разлика от много други методики за изследване на заучаването и паметта, при които се цели създаване на „неестествени“ условнорефлекторни отговори, при заучаването чрез вкусово дразнене се използва специфичната за плъховете като всеядни животни изключително повишена способност за асоцииране на негативните гастроинтестинални усещания (безусловните стимули) с приемането на предишни вкусови усещания (условнорефлекторното „дразнене“ със захаринов разтвор).

5.4. Заучаване за активно избягване. При този вид заучаване експерименталното животно (плъх) трябва след по-

даване на условния стимул да избегне безусловното стимулиране чрез преминаване на определено разстояние, като в някои случаи е нужно да преодолее по пътя си някакво препятствие. Твърде голям брой дразнения могат да бъдат използвани като безусловнорефлекторни стимули — силна въздушна струя, значително повишаване или понижаване на околната температура, потапяне във вода, дразнене с електрически ток и др. Тази особеност на процеса на обучаване дава възможност за проучване влиянието на промените в околната среда върху процесите на заучаване и запаметяване. Като условен стимул при заучаването за активно избягване може да бъде използвано звуково и/или светлинно дразнене. Особеност на методиките за активно избягване представлява възможността заучаването на условнорефлекторната реакция за избягване да се осъществи без прилагане на „външни“ условни стимули при условие, че безусловните стимули се подават през равни интервали от време, при което периодите от време между подаването на безусловните стимули играят ролята на условни. Този вид заучаване дава възможност да се проучи връзката между честотата на безусловните дразнения и степента и динамиката на заучаването и запаметяването, т. е. да се проучи факторът време при формирането на специфична условнорефлекторна реакция. Методиките за заучаване за активно избягване са изключително подходящи за различни психофизиологични и психофармакологични изследвания. При тях заучаването може да бъде проведено еднократно или в продължение на няколко дни, което дава възможност да се проследят формирането и възпроизвеждането на паметовите следи.

5.5. Оперативно заучаване. Характерното за този вид е, че експерименталното животно (плъх, но може и висши бозайници — маймуни) спонтанно задействува функционирането на обучаващата постановка — напр. при скинър-бокса спонтанното натискане на лоста на апарата от плъха включва системата за положително подкрепление на заучаването (храна). Оперативното заучаване представлява твърде подходящ експериментален модел за изучаване влиянието на промените в мотивациите и въобще на поведението върху процесите на заучаване и на паметта.

5.6. Избирателно заучаване. Методиките, при които се използва избирателно заучаване, се отличават от досега описаните методики на класическо и инструментално заучаване. От друга страна, този вид заучаване може да се разглежда до известна степен като синтез между различните видове заучаване, тъй като при него се използват елементи както от класическото, така и от инструменталното заучаване. Специфично за избирателното заучаване е обстоятелството, че при този вид като условни стимули се използват определено разположение на експерименталното животно в пространството, специфично „подредени“ във времето положителни подкрепления, ориентирани между различни геометрични фигури и т. н., т. е. при избирателното заучаване усвояването и възпроизвеждането на поставената от експеримен-

татора условнорефлекторна задача е във висша степен свързана с асоциативните способности на експерименталното животно. Методиките за избирателно заучаване дават широки възможности за най-разнообразни психофизиологични и психофармакологични изследвания върху заучаването и паметта, но поради сравнително „ненасилствения“ начин, по който се провежда заучаването, за разлика от другите методики, при които заучаването е съпроводено под една или друга форма с известна принуда, получените данни следва да се интерпретират много внимателно с оглед влиянието на мотивациите или на различните типове вродени поведенчески реакции върху създаването при този вид заучаване условнорефлекторни реакции.

Заключение

Посочените в настоящите тезиси експериментални методики за създаване на лабораторни модели за изучаване на паметта и заучаването не представят цялото многообразие от експериментални подходи в тази област, но са представени тъй като дават възможност: 1) за многостранно проучване на паметта и заучаването от молекулярно до поведенческо равнище; 2) част от изброените методики са внедрени у нас и има натрупан богат практически и теоретичен опит, а останалите методики могат да бъдат внедрени при сравнително малки разходи на труд, време и средства. Накрая следва да се подчертае, че независимо от обстоятелството, че лабораторните модели на паметта и заучаването, при които се използват експериментални животни дават възможност за получаване на данни, разкриващи механизмите на заучаването и паметта при организми, при които втората сигнална система не е развита, научнообоснованото интерпретиране на получените резултати при коректно отчитане на всички съществуващи различия позволява да се правят заключения за субстрата и за процесите, свързани с осъществяването на тези висши интегративни функции на мозъка и при човека.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Анохин, П. К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М., Наука, 1978.
2. Беритов, И. С. Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. М., Наука, 1974.
3. Бородкин, Ю. С., В. А. Крауз. Фармакология краткосрочной памяти. М., Медицина, 1978.

4. Бородкин, Ю. С., Ю. В. Зайцев. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. Ленинград, Наука, 1982.
5. Громова, Е. А. Эмоциональная память и ее механизмы. М., Наука, 1980.
6. Громова, Е. А. Нейромедиаторные механизмы и обучения. Пушкино, АН СССР, 1984.
7. Ильюченко, Р. Ю. Память и адаптация. М., Наука, 1979.
8. Кругликов, Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., Наука, 1981.
9. Ониани, Т. Н. Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси, Мецниерба, 1980.
10. Петков, В. Механизми на синапсното предаване. БАН, 1977, 246 с.
11. Петков, В. Биология и фармакология на невромедиацията. С., БАН, 1985, 293 с.
12. Чепурнов, С. А., Н. Е. Чепурнова. Миндалевидный комплекс мозга. М., МГУ, 1981, 180–210.
13. Anisman, H., G. Bignami. Psychopharmacology of Aversively Motivated Behavior. New York et al., Plenum Press, 1978.
14. Buresova, O., J. Bures. Learning and Memory. — In: Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior. Amsterdam et al., 1976, 91–162.
15. Flood, Y. F., D. W. Landry, M. E. Jarvik. Cholinergic Receptor Interactions and their Effects on Long-term Memory Processing. — Brain Res., 215, 1981, 177–185.
16. Kandel, E. R., J. H. Schwartz. Molecular Biology of Learning: Modulation of Transmitter Release. — Science, 278, 1982, 433–443.
17. Koster, J., J. H. Byrne. Molluscan Nerve Cells: From Biophysics to Behavior. N. Y., Cold Spring Harbor, 1980.
18. Petkov, V. V. Effects of Clonazepam and Electrolesions of Dorsal and Median Raphe Nuclei on Learning. — Acta Physiol. Pharmacol. Bulg., 6, 1980, No 2, 32–39.
19. Petkov, V. V., J. Vaglenova. Pharmacological Restoration of Scopolamine-Impaired Memory. — Acta Physiol. Pharmacol. Bulg., 11, 3, 1985, 37–43.
20. Petkov, V. D., D. Yonkov, A. Mosharoff, T. Kamburova, L. Alova, V. V. Petkov, I. Todorov. Effects of Alcohol — Aqueous Extracts from Rhodiola rosea. L. Roots on Learning and Memory. — Acta Physiol. Pharmacol. Bulg., 12, 1986, No 3, 3–16.
21. Roussinov, K., D. Yonkov. Comparative Study of the effect Caffeine, Strychnine and Echinopsine on Learning and Memory. — Acta Physiol. Pharmacol. Bulg., 2, 1976, No 4, 66–71.
22. Silverman, P. Animal Behaviour in the Laboratory. London, Chapman and Hall Ltd., 1978.

23. Y o n k o v, D., et al. New model of apparatus for two-way avoidance (shuttle-box) for pharmacological memory studies of small laboratory animals. C. R. Acad. Bulg. Sci., 36, 1983, 1123–1126.

НЕВРО ПЕПТИДИТЕ – РЕГУЛАТОРИ НА ПРОЦЕСИТЕ НА ЗАУЧАВАНЕ И ПАМЕТ

В. Георгиев – БАН, Институт по физиология

Паметта е една от най-сложните и диференцирани функции на висшата нервна дейност, която е свързана с поведението на животните и човека. Заучаването и паметта са израз на пластичността на мозъка, която позволява той да се адаптира към постъпващата в него информация. При заучаването (обучението) се извършват адаптивни промени в поведението, причинени от опита. Заучаването протича в два стадия: 1) генерализирано търсене на приспособителен отговор; 2) затвърдяване (стабилизация) на условните рефлексии (S. Zornetzer, 1978). Паметта обхваща невробиологичните процеси, включващи складирането, задържането и/или последващото възпроизвеждане на информацията, след като обучението е приключило. Най-общо паметта бива краткотрайна и дълготрайна. Краткотрайната памет представлява етап от обработката на постъпващата в мозъка информация. При нея информацията се запазва в незначителен обем и за кратко време (15–30 сек). Дълготрайната памет представлява продължително запазване на неограничена по обем информация, която е била обработена в структурите на централната нервна система, при което са настъпили устойчиви морфологични и биохимични промени в нервната система (J. McGauch, 1973; B. Donovan, 1985; L. Squire, H. Davis, 1981; В. Георгиев, Р. Овчаров, 1985). Според D. Wersteeg и D. DeWied (1985) при паметта се извършват два основни процеса: 1) консолидация на нововъзприетата информация и 2) възпроизвеждане на натрупаната информация. Първият процес има непосредствена връзка с вида на постъпващата информация (резултат от активно или пасивно избягване на неприятен дразнител), а вторият – с угасяването на паметовата следа.

В резултат на много интензивни проучвания, извършвани през последните десетилетия и особено през последните години, бяха натрупани сигурни доказателства, които показват важната роля на т. нар. неuropeптиди в регулацията на процесите на обучение (заучаване) и памет. Освен в процесите на заучаване и памет неuropeптитите по пътя на невромедиаторни или невромодулаторни влияния участват в регулацията и на други мозъчни функции (двигателна активност, термо-

регулация, ендокринни функции, полово поведение, емоции, настроение, глад, жажда, болка, удоволствие, промени в електрофизиологичната активност и др.) (R. Moss, C. Duiley, 1984). С други думи, неuropeптитите функционират като тригери, или организатори, и регулатори на сложни поведенчески актове.

Независимо от големия брой неuropeптиди, който непрекъснато се увеличава поради прилагането на прецизни и много чувствителни методи (радиоимунен анализ, имуноцитохимични техники и др.), засега в литературата съществуват по-убедителни данни за повлияване на процесите на заучаване и памет от следните неuropeптиди (В. Е. Клуша, 1984; В. Георгиев, Р. Овчаров, 1985; В. Георгиев, 1986; R. Moss, C. Dudley, 1984; B. Donovan, 1985; A. Horita и др., 1986): хипоталамусови неuropeптиди (тиреотропин-освобождаващ хормон, кортикотропин-освобождаващ фактор), хипофизни хормони – неuropeптиди от предния и междинния дял (проопиомеланокортин, адренотропичен хормон, α -меланоцитистимулиращ хормон, β -ендорфин и др.), хипофизни хормони – неuropeптиди от задния дял (вазопресин, окситоцин), неuropeптиди от панкреатичен и гастроинтестинален тип (холецистокинини и др.), неuropeптиди от различен тип (ангиотензин II, невротензин и др.).

Кортикотропин-освобождаващ фактор (КОФ). Този фактор беше изолиран от хипоталамуса на овце през 1981 г. Нормално той стимулира секрецията на адренотропичния хормон (АКТХ) и β -ендорфина и се смята, че предоставя на организма ключовия сигнал за координирането на ендокринните и поведенческите отговори към стресови и други адаптогенни стимули. Установено е, че КОФ при плъхове е идентичен с човешкия. Намерени са КОФ-рецептори освен в eminentia mediana и аденохипофизата и на много места в мозъка. Той играе основна регулаторна роля в секрецията на АКТХ. Ефектите на КОФ върху процесите на заучаване и памет се изразяват в подобряване на аквизицията (възприемането) на заученото поведение. Тези ефекти са в зависимост от приложената доза. При това се наблюдава т. нар. камбановидна доза – отговор крива, което означава, че в ниски дози се получава слаб ефект, а във високи се пречи на извършването на задачата. От многобройните наблюдения с КОФ може да се обобщи, че той мобилизира не само хипофизо-адреналната система, но също ЦНС в отговор на стимули, изхождащи от заобикалящата среда. Ефектите му върху заучаването и паметта са във връзка с общоактивизиращото му действие върху ЦНС (Ж. Георгиева, П. Узунов, 1986; G. Koob, F. Bloom, 1985; B. Donovan, 1985; C. Rivier, P. Plotsky, 1986).

Тиреотропин-освобождаващ хормон (ТОХ). Ефектите на ТОХ върху процесите на заучаване и памет се изразяват в облекчаване на аквизицията на условно поведение на активно избягване (опити с плъхове в т. нар. anapart shuttle box, A. Horita и др., 1986). При същите усло-

вия ТОХ не повлиява резистентията на угасяването на отговора на условно избягване. Ефектите на ТОХ се реализират в различни зони на мозъка. Обикновено се смята, че ТОХ служи като ендегенен регулатор на невралната функция и като невромодулатор на медиаторни системи. Неговото действие в мозъка е бързопреходно, дължащо се на бързото му инактивиране.

Адренокортикотропен хормон (АКТХ). При пионерските изследвания на D. DeWied, проведени преди около две десетилетия, беше установено, че при хипофизектомирани плъхове (при които следователно липсва естественият източник на АКТХ) се наблюдава увредено възприемане на условнорефлекторните отговори при поведеник на избягване, наблюдавано при бели плъхове, на които са подавани неприятни стимули. Наблюдавано е било и ускорено угасяване на паметовите следи. Този дефицит в заучаването и паметта се отстранявал след въвеждане на АКТХ. Логичното обяснение на наблюдаваните промени, че се дължат на липсата на нормална стимулация за освобождаването на кортикостероидните хормони от кората на надбъбреците, отпада, тъй като различни фрагменти на молекулата на АКТХ, които не притежават ендокринни ефекти, влияят върху паметовите процеси. Тези фрагменти притежават минимален брой аминокиселинни остатъци, които предизвикват ефекти върху паметта. Общо за неuropeптидите от аденохипофизата се приема, че повлияват мотивацията и следователно заученото поведение, докато неuropeптидите от неврохипофизата повлияват модулацията на паметовите функции.

АКТХ, β -ендорфинът, α -меланоцитистимулиращият хормон и други родствени на тях пептиди принадлежат към пептидите, произлизащи от единична прекурсорна молекула проопиомеланокортин, намираща се в хипофизата и в мозъка. Някои фрагменти и аналози на АКТХ са милион пъти по-активни от него върху поведението не експериментални животни. Следователно АКТХ и свързаните в структурно отношение с него пептиди забавят угасяването на поведението на активно и пасивно условно избягване на плъхове спрямо неприятни (аверсивни) стимули. При активното условно избягване (изпитване в апарата shuttle box) животното (плъх) се придвижва от едното помещение на апарата в другото при получаване на светлинно или звуково дразнене, за да избегне електрошока по лапките. При пасивното условно избягване плъхът избягва електрическото дразнене, покатервайки се върху плот, разположен в камерата, или избягвайки електрошока, намиращ се в друго помещение. Периодът на угасяване определен при тези експериментални условия представлява времето, през което условният отговор на избягване се запазва, когато условният стимул (светлина или звук) се подава без електрошок (безусловен стимул). Ефектът на АКТХ и подобните на него пептиди върху паметовите функции обикновено продължава от няколко часа до два дни (B. Donovan, 1985).

АКТХ отстранява амнезията, предизвикана у плъхове от въглероден двуокис, електроконвулсивен шок, пуромидин (агент, който потиска протеиновата синтеза). Най-ясно е изразен ефектът на АКТХ върху ретенцията (задържането на постъпилата информация), когато се инжектира след тренировката. Понастоящем преобладава становището, че поведенческите ефекти на АКТХ вероятно отразяват промените в някои по-общи процеси, задействувани от мотивационни стимули. Смята се, че АКТХ влияе на интеграцията на вътрешната и външната информация и участва в поведенческата адаптация в отговор на измененията на окръжаващата среда (S. Iversen, L. Iversen, 1981; J. Mc Gaugh, 1983). За реализирането на ефектите на АКТХ, въведен отвън в организма (екзогенен АКТХ), значение има и освободеният от аденохипофизата АКТХ (ендогенен АКТХ). Поради това се казва, че АКТХ играе ролята на ендегенен модулатор на паметта. АКТХ влияе върху процесите на заучаване и ретенция и чрез освобождаване на кортикостероиди от надбъбречната кора, а също и чрез освобождаване на норадреналин, който също повлиява тези процеси. Установени са рецептори за АКТХ в ЦНС, чрез които той осъществява своите ефекти.

Вазопресин и окситоцин. Вазопресинът (ВП) и окситоцинът (ОТ), хормони, освобождавани от задния дял на хипофизата (неврохипофизата), се разглеждат обикновено заедно относно влиянието им върху процесите на паметта. ВП и ОТ се изработват в хипоталамуса (супраоптичното и паравентрикулното ядро) и се транспортират по нервен път до задния дял на хипофизата, където се складира и освобождават. Веднъж попаднал в кръвообращението, ВП служи като антидиуретичен хормон чрез действие върху бъбреците. Той предизвиква също свиване на кръвоносните съдове, участва в регулацията на осмоларитета и обема на телечните течности.

От многобройните задълбочени изследвания, проведени от групата на D. DeWied от Холандия, както и от други автори, е установено, че неонапептидите ВП и ОТ и родствените на тях съединения са включени в регулацията на заучаването и паметта, действайки като модулатори на тези процеси. Установено е, че ВП и родствените на него пептиди облекчават възприемането (аквизицията) на информацията, забавят угасяването на придобитата информация при поведението на активно избягване при плъхове, облекчават ретенцията на поведението на активно и пасивно избягване. При това ефектите на ВП са дълготрайни (повече от седем дни) и продължават значително време след елиминирането му от организма. Вазопресинът предпазва от амнезия у плъхове, предизвикана от известните в експеримента способи.

Доказателствата за физиологичната роля на ендегенния ВП при паметовите процеси идват главно от опити с антивазоперсиков серум. При въвеждане на този серум в мозъка у нормални плъхове се предотвратяват ефектите на ВП върху паметта. Съществени доказателства за участието на ВП при паметта се получават и при опити с плъхове от ща-

меостазата на организма, регулирайки артериалното налягане и задържането на вода и натрий. Освен това АТ II предизвиква освобождаване на АКТХ, вазоперсин и други хормони.

Интензивни изследвания, провеждани през последните години, показват, че АТ II предизвиква редица поведенчески ефекти (В. Георгиев, 1986). При наши проучвания се установи, че АТ II засилва изследователското поведение на плъхове в открито поле (V. Georgiev и др., 1987). Ангиотензин II влияе и върху процесите на заучаване и памет. Установено е, че при въвеждане на АТ II в задния стриатум на плъхове след заучаването се влошава ретенцията. Въведен в предния нео-стриатум или два часа преди тестиране за ретенция, АТ II не предизвиква такива ефекти. При проведени от нас опити се установи, че АТ II, въведен в мозъчните стомахчета (интрацеребровентрикуларно) в твърде ниски дози (0,1 мкг) преди тренировката, облекчава заучаването и ретенцията при активно условно избягване, т. е. АТ II съществено понижава броя на тренировките, необходими за достигане на критерия на обученост, и скъсява латенцията на условните отговори. Подобряване на ретенцията се получава и когато АТ II се въведе след заучаването. Ние смятаме (V. Georgiev, D. Yonkov, 1985), че този ефект на АТ II върху паметовите процеси (аквизация и ретенция) е специфичен, тъй като се отстранява от антагониста на ангиотензиновите рецептори — саралазин. Облекчаващият заучаването и ретенцията ефект на АТ II се засилва от допаминергичния агонист апоморфин, а се отстранява от допаминергичния антагонист халоперидол (D. Yonkov, V. Georgiev, M. Opitz, 1986). Ефектите на АТ II върху паметовите процеси не се отдават на предизвиканото от него освобождаване на вазоперсин, тъй като двата невропептида по различен начин повлияват паметовите процеси (докато вазоперсинът забавя угасяването на активното условно избягване, то АТ II няма ефект върху угасяването на този отговор). Други наши проучвания показаха, че комбинацията на АТ II с ГАМК (гама-аминомаслена киселина) потенцира подобряващия паметта ефект на АТ II при условията на активно избягване с наказателно подкрепление. Комбинирането на АТ II с ГАМК-ергичните антагонисти бикукулин и пикротоксин отстранява подобряващия паметта ефект на АТ II. Пикротоксинът и бикукулинът отстраняват също подобряващия ретенцията ефект на комбинацията от АТ II с ГАМК, както и потенциращото действие на ГАМК върху паметовите ефекти на АТ II (D. Yonkov, V. Georgiev, T. Kambourova, M. Opitz, 1987). Тези наши резултати говорят и за участието на ГАМК-ергичната медиация в ЦНС в механизма на подобряващия дълготрайната памет ефект на АТ II.

* * *

От направения кратък преглед на приведените в литературата експериментални и клинични наблюдения, както и от наши данни върху невропептидите се вижда, че някои невропептиди модулират памет-

товите процеси и следователно могат да способствуват за разбиране физиологията и клетъчната невробиология на заучаването и паметта. Така например АКТХ и вазоперсинът предизвикват както засилване, така и увреждане на ретенцията в зависимост от тренировъчните условия, от дозата, от времето, изминало след въвеждането на невропептида. Окситоцинът, енкефалините и ендорфините най-често предизвикват амнезия, поради което се разглеждат като амнестични невропептиди. Обикновено кривата доза-отговор за модулиране на паметта от невропептидите е под формата на камбана (обърнато U).

За да се отговори на въпроса, дали отговорът, предизвикан от един невропептид върху заучаването и паметта, има физиологично значение, се използват аналози и фрагменти на невропептидите. При аналозите секвенцията на аминокиселините на нативния пептид е променена. Обикновено тези аналози са по-мощни и действуват по-продължително, отколкото естественият пептид (това са т. нар. агонисти-аналози). В други случаи аналозите действуват като конкуритивни антагонисти (т. нар. аналози-антагонисти; за пример ще посочим аналога антагонист на АТ II саралазин). Обикновено фрагментите на невропептидите изпълняват определени функции в ЦНС. Така например жизненият цикъл на пептидите е кратък (2–3 мин), докато на фрагментите е по-дълъг (3 мин до 2 часа) (R. Moss, C. Dudley, 1984). Особено висока активност в ЦНС проявяват кратките С-крайни фрагменти на пептидите (В. Клуша, 1984). Като пример може да се посочи фрагментът на ВП дез-Гли⁷-АВП, който не притежава ендокринни свойства, но предизвиква промени в заучаването и паметта (D. Versteeg, D. deWied, 1985). За фрагментите на АКТХ беше посочено по-горе. Възможно е следователно ендогенното образуване на цял ред активни метаболити (фрагменти, на невропептидите). Изясняването на тяхната ендогенна функционална роля е възможно само при фармакологичното им изучаване (чрез екзогенно въвеждане). Многобройните проучвания на такива фрагменти на невропептидите дават основание да се предположи регулаторната роля на ендогенно образуваните фрагменти, които вероятно участвуват като адаптогени за запазване на поведенческата дейност и конкретно при заучаването и паметта, т. е. те могат да действуват като невромодулятори на невромедиаторните процеси и като регулатори на паметовите процеси в ЦНС.

Значението на невропептидите за процесите на заучаване и памет се определя и от относително ниските дозировки (обикновено от порядъка на нанограми много по-ниски от тези на биогенните моноамини, които обикновено действуват в дози от порядъка на микрограми). Значението им се определя и от сравнително голямата продължителност на предизвикания поведенчески отговор. Промените в поведението могат да траят часове независимо от това, дали пептидът е въведен периферно, или централно в ниска дозировка. Това е много интересно, тъй

като полуживотът на повечето пептиди е 1–2 мин поради бързото им разграждане от пептидазите в мозъка (R. Moss, C. Dudley, 1984). Явно тук се намесва тяхната невромодулираща роля.

Интересно за отбелязване също е, че неuropeптидите, както и техните аналози и фрагменти могат да се използват като фармакологичен инструмент за изучаване механизмите на поведенческите реакции. Неuropeптидите могат да се използват и като лекарствени средства за повлияване на поведенческите реакции и специално за изучаване процесите на заучаване и памет в количествен и качествен аспект.

От всичко казано може да се направи основен извод, че изучаването на ролята на неuropeптидите при процесите на заучаване и памет трябва да се води в различни насоки (неврофизиологичен, невро- и психофармакологичен, неврохимичен, клиничен и др.).

Какво според нас трябва да се направи у нас и специално в рамките на Програмата за комплексно изследване на човека и неговия мозък? За да се разгърне по-обхватна научноизследователска дейност върху неuropeптидите и използването им за подобряване интелектуално-мнестичната дейност на човека, т. е. за стимулиране неговите интелектуални и паметови функции, е необходимо да се създадат научноизследователски колективи от различни институти, състоящи се от химици органик-синтезици в областта на пептидите, невро- и психофармаколози, неврофизиолози, неврохимици, клиницисти-психиатри и невролози, психолози, които да решават комплексно задачи, като: синтез на аналози и фрагменти на перспективни неuropeптиди; проучване ефектите на тези средства на органично и биохимично ниво; провеждане изследвания върху определен контингент от хора в професионална обстановка и при клинични условия. Необходимо е също да се разшири и задълбочи сътрудничеството с научноизследователски колективи от социалистическите и несоциалистическите страни, които работят активно по изследване ролята на неuropeптидите в процесите на заучаване и памет. Може да се имат предвид институти, като: Институт за органичен синтез при Латвийската АН, Рига (ст. н. с. д-р В. Клуша), Институт за лекарствени изследвания при АН на ГДР, Берлин (проф. Йоме), Катедра по патофизиология, Медицински университет, Сегед, Унгария (проф. Телегди), Институт по фармакология на името на Рудолф Магнус, Медицински факултет, Университет в Утрехт, Холандия (проф. Д. деВийд).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Георгиев, В., Р. Овчаров. Фармакологично повлияване на процесите на обучение и памет. — В: Фармакология на работоспособността, С., Медицина и физкултура, 1985, 120–164.

2. Георгиев, В. Неuropeптиди и памет. — Природа (БАН), 35, 1986, № 6, 61–63.
3. Георгиев, В. Медиаторни взаимодействия при поведенческите ефекти на ангиотензин II. — БАН, 32, 1986, № 5, 22–25.
4. Георгиева, Ж., П. Узунов. Хипоталамусовият кортикотропин-освобождаващ фактор — ендокринологични, биохимични и фармакологични аспекти. — Експерим. мед. морфол., 25, 1986, № 3, 46–49.
5. Клуша, В. Е. Пептиды — регуляторы функции мозга. Рига, Зинатне, 1984, 182 с.
6. Петков, В. Биология и фармакология на невромедиацията. С., БАН 1985, 293 с.
7. DeWied, D. The importance of vasopressin in memory. TINS, 7, 1984, 62–64(a).
8. DeWied, D. The importance of vasopressin in memory. TINS, 7, 1984, 109 (b).
9. Donovan, B. Hormones and Human Behaviour. Cambridge etc., Cambridge Univ. Press, 1985, 223 p.
10. Gash, D. M., G. J. Thomas. Reply to DeWied. TINS, 7, 1984, 64–66.
11. Георгиев, В., Д. Йонков. Participation of angiotensin II in learning and memory. I. Interaction of angiotensin II with saralasin. — Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 7, 1985, No 8, 415–418.
12. Георгиев, В., Д. Гетова, М. Опitz. Mechanisms of the angiotensin II effects on the exploratory behavior of rats in open field. I. Interaction of angiotensin II with saralasin and catecholaminergic drugs. — Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., (1987, in press).
13. Horita, A., M. A. Carino, H. Lai. Pharmacology of thyrotropin-releasing hormone. — Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 26, 1986, 311–332.
14. Iversen, S. D., L. L. Iversen. Effects of drugs and hormones on learning and memory. — In: Behavioral Pharmacology, 2 ed., N. Y. et al., Univ. Press, 1981, 177–188.
15. Izquierdo, I. et al. Endogenous opioids, memory, modulation, and state dependency. — In: Endogenous peptides and learning and memory processes. N. Y., Acad. Press, 1981, 269–286.
16. Koob, G. F., F. E. Bloom. Corticotropin-releasing factor and behavior. — Federation Proc., 44, 1985, No. 1, part I, 259–263.
17. McGaugh, J. L. Drug facilitation on learning and memory. — Ann. u. Rev. Pharmacol., 13, 1973, 227–241.
18. McGaugh, J. L. Hormonal influences on memory. — Ann. u. Rev. Psychol., 34, 1983, 297–323.
19. Moss, R. L., C. Dudley. The challenge of studying the behavioral effects of neuropeptides. — In: Handbook of Psychopharmacology. N. Y., Plenum Press, 1984, 397–454.

20. Squire, J. P., H. P. Davis. The pharmacology of memory: a neurobiological perspective. — *Ann. u. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 1981, 323–356.
21. Rivier, C. L., P. M. Plotsky. Mediation by CSF of adenylyltransferase hormone secretion. — *Ann. u. Rev. Physiol.*, 48, 1986, 475–494.
22. Yonkov, D., V. Georgiev, M. Opitz. Participation of angiotensin II in learning and memory. II. Interactions of angiotensin II with dopaminergic drugs. — *Meth. Fin. Exp. Clin. Pharmacol.*, 8, 1986, No 3, 203–206.
23. Yonkov, D. et al. Participation of angiotensin II in learning and memory. III. Interactions of angiotensin II with GABA-ergic drugs. — *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 9, 1987, No 4, ...
24. Versteeg, D. A. G., D. deWied. Central modulation of memory processes by neuropeptides in the vasopressin family: Recent findings. — In: *Neuroendocrinology of Hormone-Transmitted Interactions*. VNU, Sci. Press, 1985, 45–62.
25. Zornetzer, S. F. Neurotransmitter modulation and memory: a new neuropharmacological phenomenology? — In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. N. Y., Raven Press, 1978, 637–650.

ФАРМАКОЛОГИЯ НА ПАМЕТА И ЗАУЧАВАНЕТО

В. Петков — БАН, Институт по физиология

Процесите на обучението и паметта в широкия смисъл на тези понятия, като осигуряват висока ефективност на трудовия процес и оптимална адаптираност към изискванията на околната и особено на социалната среда, са едни от най-важните елементи на психичната дейност на човека. Това и определя изключителния интерес към търсенето на възможности за повишаване ефективността на тези процеси. Но за да може да се разчита на съществени постижения в тази насока, предпоставка е да се изяснят механизмите, които лежат в основата на заучаването и паметта. Защото само това е пътят за преминаване от сферата на емпирични налчквания към научно-програмирани изследвания.

Изследванията на механизмите на заучаването и паметта у човека и на възможностите за тяхното оптимизиране се улесняват от факта, че тези процеси, които водят до запазване на получаваната информация и до нейното адекватно използване при конкретни изисквания, са от основно значение за съществуването и на всички животински организми. А това позволява да се поставят на широка основа изследванията не само на поведенческата феноменология на заучаването и па-

метта, но и техните биохимични, биофизични и морфологични корелати в мозъка. При тези изследвания важна роля при изучаване невробиологичните основи на процесите на заучаването и паметта играят фармакологичните средства. Особено голямо е тяхното значение при изучаване химическото предаване на нервните импулси в мозъка, което включва невромедиаторите и техните рецептори и модулатори, медиаторните взаимодействия, неврохимичните основи на функционалната хетерогенност на мозъка. По този начин, като подпомагат изучаването на химичните корелати на пренасянето, преработването, депонирането и използването на получаваната от мозъка информация, фармакологичните средства изпълняват функцията на основни инструменти за изучаване химичните и физикохимичните корелати на процесите на заучаване и памет.

След като в значителна степен с помощта на фармакологични средства се откри път за изучаване на неврохимичните механизми, които лежат в основата на заучаването и паметта, се разкри перспективата и за упражняване на химичен контрол върху тези процеси. Това позволи да се постави на дневен ред проучването на възможностите с фармакологични средства да се съдейства за оптимизиране на обучителния и паметовия процес, да се противодейства на толкова често съпътстващите нервни и психични заболявания, а нерядко и в старческата възраст амнестични прояви.

За дефиниране физикохимичните корелати на процесите на заучаването и паметта твърде много помогнаха изследванията на такива елементарни поведенчески актове като хабикуацията и сензитизацията. Хабикуацията, т. е. угасването с течение на времето на ориентировъчния рефлекс към повтарящо се индиферентно въздействие (въздействие, което няма нито възнаграждаващ, нито вреден характер) би могла да се разглежда като най-всеобщата от всички форми на обучение. Обратно на хабикуацията, при неколкостепенно въздействие на силни или вредни фактори се развива феноменът на сензитизация, изразяващ се в повишаване на рефлекторния отговор. Разкриването на механизмите на тези елементарни поведенчески актове беше от съществено значение за внасянето на по-голяма яснота в разбирането на мозъчните физикохимични механизми на заучаването и паметта. При това голяма заслуга за изясняването на тези въпроси имаше моллюската *Aplysia*, която благодарение на своите големи ганглийни клетки и прости сензорно-двигателни невронни връзки позволи да бъдат разкрити физикохимичните механизми на тези елементарни процеси на заучаването и паметта. Беше изяснено, че в основата на физикохимичния механизъм на елементарния заучаващ и паметов акт — хабикуацията — лежи затварянето на калциевите йонни канали на пресинапсните сензорни окончания в синапсите между сензорните и моторните неврони. При това всеки отправящ се по сензорния аксон акционен потенциал в резултат на действието на индиферентния дразнител води до все по-малко навлизане

на калциеви йони. Последницата от това е все по-малко освобождаване на медиатор, което се манифестира с нарастващо отслабване до пълно отпадане на двигателния ориентируващ рефлекс. След развитието на хабитуацията само 30% от сензорните неврони дават електрофизиологично откриваеми връзки с моторните неврони, докато при контролните анализи този процент е 90. Доказва се, че в основата на хабитуацията, този най-общ заучаващ феномен, лежи синапсен процес.

Пак при опити върху алпизии беше изяснено, че и в основата на сензитизация лежи промяна в синапсното предаване от сензорния към моторния неврон. Оказа се, че при неколкостранно прилагане на силен дразнител настъпва пресинапсно облекчение чрез включването на аксонен синапс — включва се серотонинергичен интернеурон. Освобождаваният от неговите аксонни терминали серотонин въздейства върху пресинапсните аксонни терминали на сензорния неврон, като предизвиква увеличаване на цикличния аденозинмонофосфат (ц АМФ) в него. Повишеното ниво на цАМФ чрез каскада от все още ненапълно изяснени вътреклетъчни реакции предизвиква затварянето на един клас калиеви канали в сензорния неврон. По този начин се намалява общото количество на излизащите от неврона калиеви йони по време на предизвиканата от акционния потенциал деполяризация. Намаленото движение навън на калиеви йони има за резултат предизвикването от всеки акционен потенциал на по-дълъг период от деполяризация, което от своя страна води до повишено навлизане на Ca^{++} и в последна сметка до увеличено освобождаване на медиатора от сензорния неврон. Резултатът от това е засилено възбуждане на моторния неврон, проявяващо се с повишен рефлекторен отговор.

Както се вижда от изложеното, в основата и на двете разглеждани форми на обучение — хабитуация и сензитизация — лежат промени във функционирането на предсъществуващи химични синапсни връзки. Не се изисква развитието нито на нови пътища, нито синтез на някакви паметови молекули. Очевидно заучаването не се нуждае и от специални паметови неврони — или при екстраполиране от паметови центрове в мозъка, чиято единствена функция би била депонирането на информация.

Предлага ли мозъкът информация за такъв механизъм при формирането на безбройните паметови следи, които са основен детерминиращ фактор при формирането различията в поведението на отделните индивиди? Ако се приеме, че човешкият мозък съдържа около 100 милиарда неврони, всеки от които чрез своите израстъци влиза в контакт със стотици и дори хиляди други неврони, можем да си представим какви възможности за възприемане, преработване и изборително предаване на информация предлага този орган. И основателно мнозинството изследователи в областта на невробиологията на заучаването и паметта днес виждат основата на дълготрайното натрупване на придо-

битата в процеса на заучаването и в течение на жизнения опит информация, т. е. на паметта, в облекчаването на провеждането на нервните импулси по строго определени междуневронни контакти. Счита се, че най-вероятно по този начин се осигурява поддържането на паметовите следи. Молекулното осъществяване на заучаващия процес и по-нататък на паметовите следи се разбира така, че в синапсите, към които са се отправили съответните сигнали, произлизат изменения, които улесняват освобождаването, пренасянето и ефективността на дадения медиатор. Появяват се вече и първите съобщения за електронномикроскопски фиксируеми незначителни морфологични изменения на синапсите като морфологичен израз на паметовите следи, възникващи в процеса на заучаването.

Една от областите, в които науките за мозъка постигнаха изключителен напредък през последните години, беше откриването и изучаването свойствата и механизма на действие на голям брой произвеждани в мозъка биологичноактивни вещества освен невромедиаторите, за които вече говорихме. Важно е да се има предвид, че в много случаи тези произвеждани в мозъка биологичноактивни вещества взаимодействуват с невромедиаторите и по този начин влияят на пресинапсите, преработването и натрупването на информация в мозъка, а някои от тях имат непосредствено отношение към паметовия процес.

Така например ендогенните опиоидни пептиди (ендорфини, енкефалини) освен основното си свойство да действуват като произвеждани в организма биологичноактивни вещества с обезболяващо действие упражняват пряко влияние и върху паметовия процес. В опити върху плъхове беше наблюдавано, че инжектирането на ендорфини в малки дози (които нямат обезболяващо действие) непосредствено след някаква обучителна процедура предизвиква бързо забравяне на наученото — особено когато наученото не е било от съществено значение за индивида. Този на пръв поглед нежелан от биологична гледна точка ефект на ендорфините също може да бъде преценен като положителен приспособителен фактор. И наистина, можем ли да си представим каквото и да е приспособяване на основата на придобития опит както към природните, така и към социалните (за човека) фактори, ако всяко събитие — от значение или без значение за дадения индивид — оставаше трайно запечатано в неговата памет? Очевидно осигуряваният от ендорфините механизъм за забравяне, който не позволява паметта да бъде толкова добра, колкото би могла да бъде, и който предпазва паметта от претрупването ѝ с безброй несъществени или остарели и станали безсмислени следи и по този начин да загуби биологичния си смисъл, има изключително приспособително значение.

От множеството други биологичноактивни пептиди, произвеждани специално в хипоталамичната област на мозъка и в тясно свързаната с нея хипофизна жлеза, е нужно да се спомене още пептидният хор-

мон вазопресин, за който беше изяснено, че е истински активатор на паметта. Установяването на този факт събуди надежди за използване на вазопресина при нарушения на паметта. Обаче предизвикването от него повишаване на артериалното налягане, потискане на диурезата, ефектите му върху маточната мускулатура, както и някои други присъщи му силни физиологични ефекти правят вазопресина неподходящ като практически използваемо средство за подобряване на паметта. Но през последните 2–3 години тук беше постигнат определен напредък. Бяха синтезирани фрагменти от вазопресиновата молекула, характеризиращи се с изразено подобряващо паметта действие и свободни от нежеланите в случая ефекти върху сърдечно-съдовата система, маточната мускулатура и диурезата.

В групата на биологичноактивните пептиди с влияние върху паметта напоследък определено значение се отдава на аналозите и фрагментите на хипофизния адренскортикотропен хормон (АКТХ). Синтезът и освобождаването в кръвта на този хормон също непрекъснато се намират под контрола на друг пептид, произвеждан в хипоталамичните ядра на мозъка. За някои от фрагментите на АКТХ дори беше намерено, че освен благоприятните ефекти върху паметта те могат да забавят дегенеративните процеси, развиващи се в мозъка със стареенето.

Изясняването природата на измененията в мозъка, които се развиват със стареенето, изглежда, ще изиграе голяма роля в усилията за намирането на средства, които биха могли ефикасно да подпомогнат процеса на заучаване и особено които биха могли ефикасно да противодействуват на паметовите нарушения. Причината за това е, че именно отслабването на паметта е най-честото интелектуално нарушение, съпътстващо старостта. В тази връзка интерес представляват резултатите, получени през последните няколко години от нас.

При изследвания, извършени върху млади (двумесечни), възрастни (10-месечни) и стареещи (22-месечни) плъхове, беше установено прогресивно развиващо се възрастово детерминирано намаляване на броя на допаминовите, серотониновите и енкефалиновите рецептори, обикновено съчетано с намаляване и на тяхната реактивност. Тези промени количествено бяха различно изразени в различните изследвани мозъчни структури. Така например у 22-месечните плъхове броят на допаминовите рецептори в мозъчната кора се намали с 34% в сравнение с броя им у двумесечните, в стриатума със 77% и в хипоталамуса със 79%. Респективно намалението на енкефалиновите рецептори в мозъчната кора на 22-месечните плъхове беше с 57%, в стриатума с 33% и в хипоталамуса с 85%. Аналогични възрастови промени можахме да наблюдаваме и при другите синапсни рецептори.

Тези резултати показват, че с възрастта настъпват съществени изменения в медиаторните рецептори. Големите количествени различия в намаляването броя на даден вид рецептори в различните мозъч-

ни структури, различията в намаляването броя на различните рецептори в една и съща мозъчна структура, както и невинаги еднопосочните възрастови изменения в броя и в реактивността на даден вид рецептори позволяват да се приеме, че възрастово детерминирани промени в изследваните мозъчни рецептори се дължат не само и не толкова на присъщото на стареенето намаляване на броя на мозъчните неврони (кое то при това количествено е многократно по-малко от наблюдаваното от нас намаляване броя на изследваните рецептори). Очевидно със стареенето се развиват съществени изменения в невронните мембрани, където са вградени рецепторите и които изменения именно определят промените в рецепторите.

Извършени от нас изследвания показаха също, че стареенето се съпътства и от големи промени в съдържанието и обменянето на различните невромедиатори. В повечето от изследваните мозъчни области съдържанието на такива медиатори като допамин и особено серотонин у 22-месечни плъхове се оказа силно намалено в сравнение със съдържанието им у дву- и дори у 10-месечни плъхове. Съдържанието на норадреналин у старите плъхове беше намалено само в мозъчната кора. Същевременно обаче обмяната на медиаторите с възрастта се ускорява. При нашите изследвания, от друга страна, беше намерено, че с възрастта активността на ензимите от групата на моноаминоксидазата, които играят основна роля в метаболизирането на медиаторите допамин, норадреналин и серотонин, многократно нараства. Наблюдавахме повишаване и на активността на ензима фосфодиестераза, който играе основна роля в метаболизирането на т. нар. медиатори от втори ред — цикличните нуклеотиди.

Без все още да можем да правим по-определени изводи за значението на свързаните със стареенето промени в паметовите възможности и по-общо за ролята на невромедиаторните механизми като материален субстрат на паметта, получените от нас експериментални резултати позволяват да бъдат изказани следните съображения: вероятно в резултат на развиващи се с възрастта промени в невронните мембрани стареенето по правило се съпътства от намаляване гъстотата на медиаторните рецептори. Това намаляване в повечето случаи се съчетава с понижението и на техния функционален капацитет. Наред с това стареенето се съпътства и от намаляване в повечето мозъчни области на съдържанието на такива основни невромедиатори като допамин, норадреналин и серотонин. Въобще на пръв поглед се получава впечатление за съпътстващо стареенето всеобщо понижаване функционалния капацитет на невромедиацията. Като се има предвид развиващият се със стареенето паметов дефицит, може да се предполага, че той, ако не изцяло, то поне отчасти е свързан с понижения функционален капацитет на невромедиацията. А оттук по-обобщено може да се направи извод за значението на невромедиацията като важен фактор в неврохимичните основи на паметта.

Но за да не се получи неверна представа за характера на свързаните с напредналата възраст паметови изменения, необходимо е да се има предвид и следното: наред с развиващото се с възрастта намаляване съдържанието на основните невромедиатори в повечето мозъчни области ние наблюдавахме най-често ускоряване на техния синтез и разграждане. Може да се предполага, че това ускорено обмяна на медиаторите действа като компенсаторен фактор както по отношение на намаленото им съдържание, така и по отношение на намалената гъстота на техните рецептори. В отделни мозъчни структури намаляването броя на даден вид рецептори се съпътствуваше от нарастване на техния афинитет към съответния медиатор. Тази промяна също може да изпълнява компенсаторна роля, тъй като очевидно води до повишаване функционалния капацитет на рецепторите.

Тези и някои други факти показват, че стареенето се характеризира с твърде мозайчни изменения в цялостната характеристика на невромедиацията. Преобладаването на една или друга страна от тези изменения определя и толкова голямата вариабилност в старческите изменения, вариабилност, която предупреждава за необходимостта от най-голяма предпазливост спрямо всеки опит за обобщаваща характеристика и на свързаните със стареенето промени в паметта.

Големият напредък във фундаменталните, на пръв поглед чисто теоретични изследвания в областта на невромедиацията, в последните години все повече прераства в приложни резултати от изключително значение за практическата дейност на човека. Многого новите лекарства с ясно програмирано действие, които можаха да бъдат създадени само на основата на дълбокото вникване в сложността на процесите, свързани с мозъчната невромедиация, в значителна степен разшириха възможностите на терапията чрез едни или други фармакологични намеси не само да коригира нарушените медиаторни процеси, но и чрез въздействието върху тях да контролира и много други функции в организма. Набелязват се вече средства, за които може да се очаква, че ще доведат до облекчаване на процеса на заучаване, до отстраняване или намаляване на паметовите нарушения, до по-голяма ефективност на интелектуалната дейност, до подобряване работоспособността и до все по-пълна хармония във функционирането както на различните физиологични системи на организма, така и между организма и неперекъсната менажата се, заобикаляща човека не само природна, но и социална среда.

Днес разполагаме със сериозни основания, за да можем да предпологаме, че познаването на начина, по който функционират невромедиаторните системи, и на промените, които настъпват в това функциониране със стареенето, може би е ключът за разбиране на промените в мозъчните функции при нормално стареене. А това предлага оптимистични перспективи за определен медикаментозен контрол върху скоростта и интензивността на развитието на често съпътстващите ста-

реенето промени в мозъчните функции, някои от които, като отслабването на паметта, са тежко бреме за хората в напреднала възраст.

В предшестващото изложение се опитахме да обосновем намиращата днес широко признание концепция за ролята на невромедиацията като особено важен фактор на неврохимичните основи на паметта. Това обаче не означава, че приписваното значение и на други фактори вече е отпаднало. Фактически и днес от редица изследователи се представят аргументи, някои от тях доста убедителни за ролята и на други фактори, особено когато се търсят механизмите и материалният субстрат на дългосрочната памет. Например допуска се, че паметовата енграма се формира от специфични рибонуклеинови киселини, евентуално и протеини, синтезиращи се в етапа на консолидацията. Забравянето се разглежда като резултат на разграждането на специфичните рибонуклеинови киселини от рибонуклеази. Амнестичният ефект на съединенията, които потискат синтеза на информационните макромолекули (РНК, протеини), както и ефектът от упражняването някои антибиотици (например актиномицин D), се разглежда като резултат на избирателно блокиране на формирането на дългосрочната памет (на консолидацията). Експерименталните доводи в полза на това предположение са основани на появата или липсата на амнезия при заученото поведение у животните в зависимост от времето след заучаването, когато се въвежда потискащият синтезата на РНК, респ. на белтъците антибиотик. Но и досега не може да се каже, че са намерени безспорни доказателства за специфичната роля на информационните макромолекули в процесите на обучението и паметта. Основателно някои автори смятат, че ефектите на антибиотиките с инхибиторно действие върху синтеза на РНК и белтъците могат да се обяснят с едно възможно тяхно опосредствено действие чрез влияние върху мембранните системи, което се отразява на невромедиаторните механизми, участвали в процесите на заучаването и паметта. Следва да се отбележи и това, че далеч не във всички опити и експериментални ситуации веществата, които активират синтеза на РНК и белтъците, улесняват заучаването.

С оглед на всичко изложено може да се заключи, че поне засега може би като най-перспективен подход за постигането на успехи във фармакологичния контрол върху процесите на заучаването и паметта се очертава по-нататъшното изучаване на конкретните синапсни механизми, които лежат в основата на тези процеси. В тази връзка следва да се отбележи, че познаването днес на множество ефикасни фармакологични средства, влияещи на синтеза и метаболизма на невромедиаторите и избирателно взаимодействащи с различните синапсни рецептори, чертае оптимистични перспективи.

За да се разберат големите трудности, които възникват при създаването на средства, ефикасно действащи на процеса на заучаването и паметта у практически здравия човек, трябва да се имат предвид

и следните две положения: както показва експериментът, а отчасти и клиничната практика, по-отчетливи благоприятни ефекти върху паметта могат да се наблюдават в условията на нейното увреждане. И нещо още по-важно. При заболявания, протичащи с увреждания на паметта, лекарят е в правото си да прецени кое е по-важно за болния — дали да приложи лекарство, което ще има благоприятен ефект върху увредената памет, поемайки известен риск от нежелани странични ефекти от това лекарство или да остави болният да се измъчва от паметовия дефицит, отказвайки се от поемането на риска от нежелани ефекти от антиамнестичната терапия. При здравия човек обаче тази алтернатива не съществува. При него за подобряване на заучаването и паметта могат да се използват само практически напълно безвредни средства. Това е допълнително съществено затруднение в усилията за повишаване на заучаващите и паметовите възможности на здравия човек с помощта на фармакологични средства.

Понастоящем все още не разполагаме с уникална група съединения с избирателно подобряващо заучаването и паметта действие, свободни от допълнителни нежелани ефекти. Повече или по-малко доказани в експеримента паметови ефекти днес са известни за вещества, принадлежащи към различни химични и фармакологични групи: активиращи, респ. потискащи висшите мозъчни функции, участващи в обмяната на невромедиаторите и на информационните макромолекули, биологичноактивни пептиди, вещества, влияещи на общия мозъчен метаболизъм, вещества с антихипоксично действие, лекарства, подобряващи мозъчното кръвообращение, и др. Но паметовите ефекти при повечето от тези вещества са опосредствувани от въздействия върху механизми, които не лежат непосредствено в основата на заучаващия и паметовия процес и по този начин не могат да се разглеждат като средства, чието действие специфично е насочено към паметта. При това трябва да се има предвид, че наред с наличието на значително количество данни относно възможностите за упражняване на фармакологичен контрол върху паметта, които са натрупани при изследвания върху експериментални животни, резултатите, получени при хора, са все още повече от скромни.

Като най-перспективна група съединения, влияещи на заучаването и паметта, днес се приемат т. нар. ноотропни лекарства, т. е. лекарства с действие, насочено към разума. Тези вещества активират интегративните механизми на мозъка, т. е. подобряват процесите на внимание, на мислене, заучаване, повишават устойчивостта на централната нервна система към увреждащи външни въздействия. Основни препарати от тази група са пиралидиновите производни (пирацетам — пирамем, оксирацетам, етирацетам, анирацетам, дупрацетам и др.) и производните на феноксиоцетната киселина (меклофеноксат — центрофеноксин, фипексид, адафеноксат, фенокседил, мефексамид и др.). Към

тази група се причисляват и редица други синтетични вещества като пиритиоксин, хептаминол, актебрал, еуклидан, панклар и други. Тук могат да се включат и продукти от растителен произход с безспорно доказани ноотропни свойства, между които следва да се споменат стандартизираните екстракти от корените на растенията жен-шен и елеутерококус.

За някои от психостимулаторите е характерно, че също подобряват заучаването и паметта, даже и без да имат пряко влияние върху паметовите процеси, като повишават мозъчната активност, упражняват благоприятно влияние върху заучаващия процес, върху припомнянето и паметта. За съжаление повечето от числящите се в тази група лекарства, и на първо място амфетаминът (фенамин, актедрон) и редица негови производни, упражняват силни нежелани ефекти върху сърдечно-съдовата система и крият сериозна опасност от развитието на пристрастяване. Редица други стимулатори като метилфенидат (риталин), сиднокарб, ехинопсин, биокэптон макар и в по-слаба степен упражняват аналогични нежелани ефекти. Ето защо всички тези психостимулатори могат да се използват само при строго определени медицински показания и по никакъв начин не могат да се имат предвид като средства за широка употреба за подпомагане на заучаващия и паметовия процес. В същата тази група обаче влиза и кофеинът, който под формата на напитки като кафе, чай, кока-кола широко е навлязъл в бита на съвременния човек и играе безспорно положителна роля като средство за подобряване интелектуалната дейност на човека (косвено и на заучаващия и паметовия процес). Имаме всички основания да твърдим, че при сегашното състояние на нещата съдържащите кофеин напитки и особено чаът, който има голямото предимство пред кафето, нямат неблагоприятно влияние върху сърдечно-съдовата система, и са най-доброто средство, подходящо за масова употреба с цел подобряване интелектуалната, а косвено и физическата работоспособност на хората.

Като се има предвид, че значението на важен фактор за отслабване на паметта, особено в напредналата възраст, има нарушаването на мозъчното кръвообращение (най-често като резултат на атеросклеротичен процес), лекарствата, които допринасят за неговото подобрене, водят и до подобряване и на паметта. Такива са: цинаризин (стугерон) и неговото производно флунаризин; някои от алкалоидите на растението Vinca minor, респ. техни полусинтетични производни (винкамин, ебурнамонин, кавинтон); някои от алкалоидите на моравото рогче, респ. техни полусинтетични производни (дихидроерготоксин, ко-дергокрин, ницерголин, бромокриптин), които повишават и мозъчния енергиен метаболизъм и действуват на някои от основните мозъчни невромедиаторни системи. В тази група спада и окспентифилинът (пентоксифилин) — от групата на ксантиновите производни, към която група спада и кофеинът.

Всички тези лекарства намират широко приложение в гериатричната практика и косвено довеждат до подобряване на нарушените паметови процеси.

Други лекарства с мозъчносъдово действие (някои от тях са още в стадий на експериментално проучване), които водят до подобряване на паметта на лица в напреднала възраст (респ. в експеримента на стари лабораторни животни), са: баметан, бенциклан, бетакхистин, цикланделат, изоксуприн, нафтидрофурил, инделоксазин, някои производни на никотиновата киселина, нилидрин и др.

Като лекарство с пряко подобряващо паметта действие се приема биологичноактивният пептид вазопресин. Предизвиканото от него повишаване на артериалното налягане, антидиуретичният му ефект, действието му върху маточната мускулатура и присъщите му и други силно изразени физиологични ефекти обаче го правят неподходящ като практически използваемо средство за подобряване на паметта. Напоследък бяха синтезирани фрагменти от вазопресиновата молекула, характеризиращи се с изразено подобряващо паметта действие и свободни от сърдечно-съдовия, окситоциновия и антидиуретичния ефект на изходния пептид.

В групата на биологичноактивните пептиди с влияние върху паметта напоследък привличат внимание аналозите и фрагментите на хипофизния аденокортикотропен хормон (АКТХ). За някои от тях, например за препарата с кодово име ORG 2766, е намерено, че забавят и деструктивните процеси, развиващи се в мозъка при стареенето. Има данни също, че някои от ендогенните опиоидни пептиди (бета-ендорфин), респ. техни антагонисти, като налоксон, налтрексон, могат да играят определена роля в регулирането на паметовите процеси.

Наблюдението, че в основата на широко разпространеното заболяване на старческата възраст известно под името Алцхаймерова деменция лежи рязко отслабване на активността на мозъчната холинергична система, послужи като нов изходен пункт за търсене на ефикасни средства за подобряване на паметта. Положителните резултати, получени с лекарството физостигмин, което повишава активността на холинергичната невромедиация, обаче не могат да намерят практическо приложение поради силната токсичност на физостигмина и на сродните му препарати. Напоследък бяха синтезирани редица липофилни производни на физостигмина с намалена токсичност и периферна активност, които се очертават като перспективни средства за подобряване на паметта. Друг начин за повишаване активността на холинергичната медиаторна система е намирането на подходящи предшественици на ацетилхолина. Засега се има предвид като подходящ и за широко използване лецитинът (над 50% от състава на който е предшественикът на ацетилхолина — фосфатидилхолин). Синтезирани са и някои нови съединения, например цитихолин (цитидин-дифосфат-холин).

Благоприятно влияние върху паметта може да се очаква и от лекарствата с ефекти върху мозъчния енергиен метаболизъм. С такова действие се характеризират и някои от изброените вече лекарства (пирацетам и други ноотропни лекарства, някои от психостимулаторите, повечето от лекарствата, подобряващи мозъчното кръвооросване). Други лекарства, в основата на чиито паметови ефекти лежат влияния върху мозъчния енергиен метаболизъм, са: ерготовият алкалоид пирибедил, сулоктидил, фитин, лизати от мозъчна тъкан, фосфатидилсерин.

Особено ефикасни могат да се окажат комбинирани препарати, които включват средства от 2 или повече от гореизброените фармакологични групи.

В заключение трябва да се каже, че все още не е създадено лекарство, което безотказно и при липса на токсичност да подобрява паметовите процеси. Фармакологичните средства, с които разполагаме днес, все още имат значение повече като инструменти за изследване механизмите на паметовите процеси и на техните нарушения, отколкото като лекарства с безотказна приложна стойност. Независимо от това проблемът за лекарствата, подобряващи паметта, днес е вече реалност, която никой, запознат с цялата сложност на този проблем, не може да отрича. Постигнатите резултати от интензивно извършваните изследвания в тази насока в напредналите страни са сигурна основа за научната прогноза, че към 2000 г. ще настъпи истински „бум“ в производството на фармацевтични препарати с подобряващи паметта действия.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. А р у ш я н, Э. Б., Ю. А. Белозерцев. Психостимулирующие вещества. Чита, 1979, 105 с.
2. Б о б к о в, Ю. Г. и др. Фармакологическая коррекция утомления. М., Медицина, 1984, 207 с.
3. Б о р о д к и н, Ю. С., Ю. В. Зайцев. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти. Ленинград, 1982.
4. Б о р о д к и н, Ю. С., Ю. В. Зайцев. Роль памяти в формировании устойчивого патологического состояния мозга. Возможности фармакологической коррекции. Вестн. АМН СССР, 1985, № 9, 4—9.
5. Г е о р г и е в, В., Р. Овчаров. Фармакологично повлияване на процесите на обучение и памет. — В: сб. Фармакология на работоспособността. Под. ред. на Р. Овчаров и В. Георгиев. С., Медицина и физкултура, 1985, 120—164.

6. Г р о м о в а, Е. А. Нейромедиаторные механизмы памяти и обучения. Пущино, АН СССР, 1984, 155 с.
7. И л ь ю ч е н о в, Р. Ю. Фармакология поведение и памяти. Новосибирск, Наука, 1972, 221 с.
8. К р у г л и к о в, Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., Наука, 1981, 211 с.
9. О в ч а р о в, Р., В. В. Петков. Психофармакологични средства. — В: Фармакологията-основа на фармакотерапията. Под ред. на В. Петков. С., Медицина и физкултура, 1983, 210—242.
10. П е т к о в, В. Биология и фармакология на невромедиацията. С., БАН, 1985, 293 с.
11. П е т к о в, В. Механизми на синапсното предаване. С., БАН. 1977, 246 с.
12. П е т к о в, В. Мозъчни химични механизми на психичната дейност. — Ново време, 61, 1984, № 1, 81—91.
13. П е т к о в, В. Невромедиатори, невромедиаторни взаимодействия и възможности за фармакологичен контрол. — В: Фармакологията — основа на фармакотерапията. (Под. ред. на В. Петков). С., Медицина и физкултура, 1983, 26—75.
14. П е т к о в, В., Л. Казаков. Опиоидни пептиди и рецептори. — В: Новости във фармакологията и фармакотерапията. (Под. ред. на В. Петков) С., Медицина и физкултура, 1983, 41—86.
15. Ш а б а н о в, П. Д. Экспериментальные нарушения памяти и их фармакологическая коррекция. Вестн. АМН СССР, 1985, № 9, 31—38.
16. B a r t u s, R. T., R. E. Dean. Age-related memory loss and drug therapy: Possible directions bases on animal models. In: Brain Neurotransmitters and Receptors in Aging and Age-Related Disorders. N. Y. Raven Press, 1981, 209—223.
17. C r o o k, T. et al. Treatment, Development, Strategies for Alzheimer's Disease. Madison, Mark Powley, 1986, 700 p.
18. D a v i s, H. P., L. R. Squire. Protein synthesis and memory: a review. : Psychol. Bull., 96, 1984, 518—559.
19. D e W i e l d, D. Neuropeptides and behaviour. In: Discoveries in Pharmacology, Vol. I: Psycho and Neuro-pharmacology. Elsevier Sci. Publ., 1983, 308—353.
20. D r a c h m a n, D. A. The cholinergic system, memory and aging. In: Brain Neurotransmitters and Receptors in Aging and Age-Related Disorders. N. Y. Raven Press, 1981.
21. G a s h, D. M., G. J. Thomas. What is the importance of vasopressine in memory process? — Trends Neuro Sci., 6, 1983, 6, 197—198.
22. G o l d, P. E., S. F. Zornetzer. The mnemon and its juisies: Neuromodulation of memory processes. — Behav. Neural biol., 38, 1983, 151—189.
23. H e i s e, G. A. Learning and memory facilitators: experimental definition amd current status. — Trends Pharmacol. Sci., 2, 1981, 6, 158—160.

24. K a n d e l, E. R. J. H. Schwartz Principles of Neural Science, 2 ed., N. Y. et al., Elsevier, 1985.
25. M c G a u g h. Hormonal influences on memory. — Ann. u. Rev. Psychol., 34, 1985, 297—323.
26. O l i v e r i o, H., C. Castelano, S. P. Allegra. Psychology of opioids. — Int. Rev. Neurobiol., 25, 1984, 277—337.
27. S e g a v a, T., H. I. Yamamura, K. Kuriyama. Molecular Pharmacology of Neurotransmitter Receptors. N. Y., Raven Press, 1983.

ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРЕН СЕМИНАР ВЪРХУ ПРОБЛЕМИТЕ НА ЗАУЧАВАНЕТО И ПАМЕТА

Проведен на 26 и 27 януари 1987 г. в рамките
на Програмата за комплексно изследване на човека и неговия мозък

Изводи и препоръки

Въз основа на изнесените доклади и проведените разисквания по време на семинара могат да се направят следните изводи и препоръки:

1. Тъй като заучаването и запаметяването в широкия смисъл на тези понятия означават придобиването на знания за света, натрупването на тези знания и тяхното възпроизвеждане при конкретни изисквания, очевидно това са едни от най-важните механизми, чрез които животните и човекът си осигуряват адаптиране към изискванията на околната среда.

От десетилетия по въпросите, отнасящи се до природата на заучаването и паметта, доминират психологичните изследвания и теории. Същевременно отдавна успешно са използвани лабораторни животни за получаване на факти, които служат за изграждането на концепции за механизмите на заучаването и паметта. Важна роля за напредъка на знанията в тази област изиграха моделите върху животни на човешката памет и паметовите увреждания. Наред с опитите върху животни полезна стратегия в изучаването на паметовата организация е изследването на човешката паметова патология. Напредъкът в биомедицинските науки разкри нови пътища, по които структурата и функцията на мозъка могат да бъдат оценявани и изменени. Сега изследванията на функциите на мозъка се разпростряха до техните молекулни механизми. Всичко това доведе до хвърлянето на солидни мостове между психологичните, неврофизиологичните и неврохимичните анализи на паметта. Последната цел на изследванията както върху животни, така и

върху хора е да се получат данни за паметовите процеси на всички нива на анализ — от формални когнитивни описания към лежащи в основата им мозъчни системи и накрая до клетъчните и молекулните явления в тези системи. За това се изисква съвместна работа на представители на когнитивната психология и невробиология с включените в нея неврофизиология, неврохимия, невроморфология, невро- и психопатология, невро- и психофармакология.

II. Проблемът за ретенцията на получената информация от външния свят има различни аспекти:

1. Фундаментално-теоретичен: а) разкриване на механизми и принципи на организация и функциониране на различните равнища в една биологична (организмова) система; б) създаване на адекватни и ефективно работещи формализирани алгоритми за машинно моделиране на паметовите процеси (в парадигмата на изкуствения интелект).

2. Приложно-внедрителски: а) създаване на методи, техники и средства за повишаване ефективността на паметовите функции у човека; б) създаване на образователни подходи за максимално развитие на интелектуално-паметовия потенциал в ранна детска и училищна възраст; в) създаване на програми и принципни технически решения за увеличаване обема на въвежданата в ЕИМ информация и бързото и избирателно извличане.

III. Решаването на проблема изисква да се провеждат изследвания на различни равнища с различни методични подходи: биофизично (мембранно-йонни промени), биохимично (молекулярни и метаболитни вериги), невропсихофармакологични (специфични и неспецифични стимулиращи и инхибиращи влияния на биологичноактивни вещества); морфологично (електронномикроскопски и хистохимични промени), електрофизиологично (промени в мозъчната биоелектрогенеза, евокирани потенциали, целуларни потенциали и др.), психологично (закономерности, свързани с характера на представяната информация, начина на предявяване, индивидуални стратегии и др.), невропсихологично (промени в отделни стадии и компоненти на процеса при увреждане на различни мозъчни структури), социологично (влияние на фактори, свързани с обществените условия — образователна система, недохранване, инфекции, интоксикации, стрес и др.).

IV. Необходимо е обменяне на информация и взаимно вникване в проблематиката и резултатите от изследванията на различните равнища. Един по-глобален интегриран подход може да разшири кръгозора на отделните тесни специалисти и да подпомогне създаването на по-близки до действителността теоретични постройки.

V. Терминологичната специфика на отделните специалности, атакуващи общия проблем със свои средства, представлява значителна бариера за взаимното разбиране и съгласувани изследвания. Изработването на глосарий е важна стъпка за уеднаквяване и ясно схващане

на често употребяваните терминологични понятия. Точното смислово съдържание, отношението към битовата употреба на същата дума и кръгът от пълни или частични синоними, когато не са добре дефинирани и прецизни, създават затруднения и неразбиране дори и сред еднородните специалисти.

VI. Проведеният интердисциплинарен семинар бе полезен за опознаване на различните аспекти на проблема и за обменяне на идеи от различни специалисти. Препоръчително е да се провеждат такива срещи и в бъдеще.

Направени бяха някои предложения за конкретни интердисциплинарни разработки в областта на заучаването и паметта. Например:

— Да се проведат изследвания на заучаването и паметта с психологични методики на фона на психофармакологични въздействия. Предвижда се факторен експеримент с изследвания влиянието на факторите асоциативна сила, метод на заучаване (с подаване на вербални посредници и без подаване на вербални посредници, даване на психофармакологични агенти, въздействащи паметовите процеси върху зависимата променлива заучаване).

— Предлага се създаване на временни смесени изследователски групи на функционален принцип за провеждане на конкретни изследвания (от психолози, математици, фармаколози, електрофизиолози, биохимици и др.).

— Да се продължи работата върху създаването на глосарий по заучаване и памет.

— Да се положат усилия за оборудване на интердисциплинарни научноизследователски звена със специална апаратура за проучване на заучаването и паметта при хора и животни.

— Да се започне създаването на блок от отпечатьци на публикации (от чужбина и у нас) върху различните аспекти на проблема. Кадрите, заети с осигуряването на научна информация по Програмата за мозъка, да извършат наукометричен анализ на информационните потоци по различните аспекти на заучаването и паметта с цел да се открият перспективните направления.

— Да се създадат действени международни контакти (особено със социалистическите страни) със специализирани научни звена, които работят по проблема. Тук се включва размяна на информация и специалисти, разработки на съвместни теми, провеждане на съвместни научни срещи (симпозиуми, семинари, конференции др.) и др.

СЪДЪРЖАНИЕ

Петков, В. Насоки на изследователската работа по въпросите на заучаването и паметта	3
Герганов, Е. Методология на експерименталнопсихологичните изследвания на паметта	9
Герганов, Е., Б. Кокинов. Информационен подход при моделиране на паметта в психологията	20
Мавлов, Л. Невропсихологични аспекти на паметовите функции	32
Петков, В. Лабораторни модели на паметта и заучаването (Експериментални методики при животни)	35
Георгиев, В. Невропептидите — регулатори на процесите на заучаване и памет	42
Петков, В. Фармакология на паметта и заучаването	52
Интердисциплинарен семинар върху проблемите на заучаването и паметта	65

НАУЧНОИНФОРМАЦИОННИ ОБЗОРИ

ПРОГРАМА ЗА КОМПЛЕКСНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЧОВЕКА И НЕГОВИЯ МОЗЪК
свитък 2/1987 г.

Стилов редактор К р. Раф а и л о в а
Технически редактор Г. Л ъ о в и н а
Коректор Т. К е х а й о в а

Дадена за набор на 28.IX.1987 г.
Подписана за печат на 9.XI.1987 г.
Поръчка № 181, тираж 200, формат 60 x 90/16
Печатни коли 4,25

МА — Център за научна информация по медицина
и здравеопазване

1431 София, ул. „Г. Софийски“ № 1, тел. 45-70-19

Печатна база на ВПТЛК при МА, София