

## ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕДИАТОРНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ МОДЕЛЬНОЙ ОПЕРАТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

У. К. Кундашев<sup>1</sup>, Ю. А. Саленко<sup>2</sup>, И. С. Морозов<sup>2</sup>, А. З. Зурдинов<sup>1</sup>, В. Г. Барчуков<sup>2</sup>

В плацебо контролируемом исследовании с участием 38 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 23 – 35 лет проведена оценка характера и степени изменения психофизиологического состояния операторов, осуществляющих модельную операторскую деятельность в течение 4 ч после однократного приема ими препаратов — типичных представителей основных классов лекарственных средств (галоперидола, пропранолола, йохимбина гидрохлорида, пропранолола, мезокарба, изопреналина, экстракта красавки, анабазина гидрохлорида, вальпроата натрия и феназепам), используемых для лечения, реабилитации и профилактики часто встречаемых заболеваний. Установлено, что все препараты в большей или меньшей степени изменяли отдельные компоненты модельной операторской деятельности. Наиболее выраженное негативное влияние на психофизиологические показатели и качество деятельности операторского типа оказывали изопреналин и феназепам. Полученные результаты следует учитывать при амбулаторном назначении препаратов медиаторного типа действия работающим операторам.

**Ключевые слова:** операторская деятельность; лекарственные препараты медиаторного типа действия; психофизиологические показатели; здоровые добровольцы.

### ВВЕДЕНИЕ

Трудовой процесс на современных высокотехнологичных производствах постоянно усложняется и автоматизируется, а деятельность персонала все больше приближается к операторской. При этом выполнение профессиональных обязанностей нередко протекает в сложных условиях, оказывающих выраженное негативное влияние на функциональное состояние как органов и систем, так и состояние организма специалистов в целом. Это, по имеющимся данным, может приводить к формированию преморбидных состояний [5, 6], для коррекции и лечения которых требуется назначение лекарственных средств, применяемых, как правило, в амбулаторных условиях.

Кроме того, прием лекарственных препаратов нередко осуществляется специалистами, продолжающими выполнять свои профессиональные обязанности при наличии различных патологических расстройств (язвенная болезнь желудка, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, неврозы и невротические состояния).

Назначаемые лекарственные средства способны изменять функциональное состояние органов и систем, обеспечивающих качество операторской деятельности (ОД) [2]. В результате побочных эффектов препаратов может возрастать время реагирования, ухудшаться по-

казатели памяти и внимания, что существенно снижает качество профессиональной деятельности [1]. Так, успешность профессиональной деятельности водителей транспортных средств во многом определяется высокими показателями внимания и сенсомоторного реагирования. У специалистов летных профессий, помимо интенсивного вовлечения в процессе полета интеллектуальных, мнестических и когнитивных функций, важнейшим компонентом деятельности является сенсомоторная координация [2]. Для ряда профессий (хирурги, музыканты, художники), где задействована мелкая моторика рук, значимым фактором является функциональное состояние систем, обеспечивающих тонкие двигательные компоненты деятельности.

Целью настоящего исследования стала оценка характера и степени изменения психофизиологического состояния специалистов, осуществляющих модельную ОД после приема ими препаратов — типичных представителей основных классов лекарственных средств медиаторного типа действия, которые используются для лечения, реабилитации и профилактики часто встречаемых заболеваний [3].

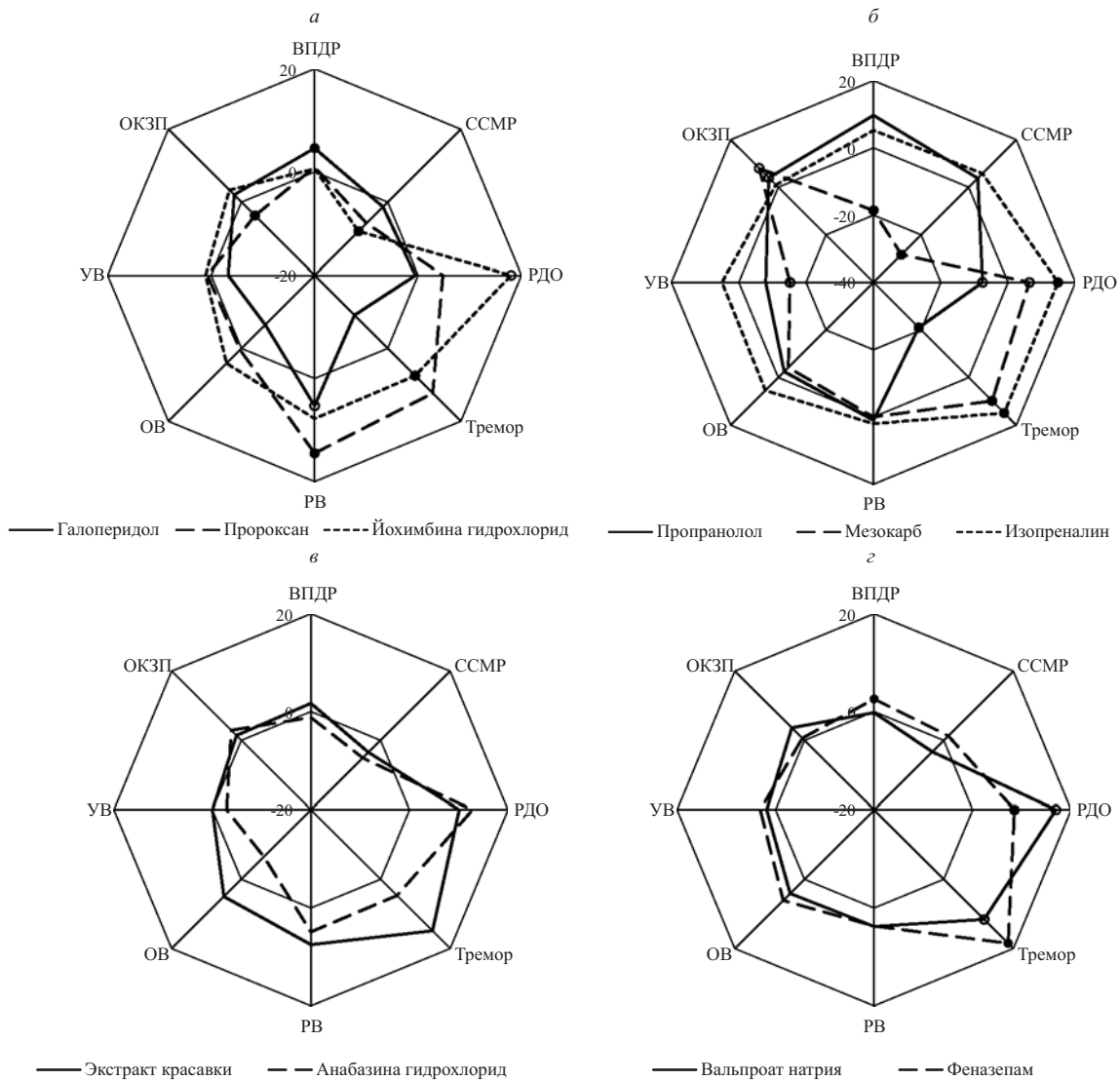
### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в лабораторных условиях плацебо контролируемым методом, четырьмя сериями. В исследовании приняли участие 38 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 23 – 35 лет, прошедших медицинское обследование и подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

В первой серии испытуемые (10 человек) получали плацебо и затем через каждые 5 сут последовательно

<sup>1</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. И. К. Ахунбаева, 92.

<sup>2</sup> ФГБУ “Научно-исследовательский институт фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.



**Рис. 1.** Влияние препаратов на психофизиологические показатели добровольцев при выполнении модельной ОД в течение 4 ч.

По радиусам диаграмм отмечен прирост (в процентах) каждого показателя после приема препарата по сравнению с плацебо (окружность радиусом до отметки "0"). Отличия по сравнению с плацебо: • при  $p < 0,05$ ; o при  $0,05 < p < 0,1$ .

ВПДР — латентный период простой сенсомоторной реакции; ССМР — латентный период сложной сенсомоторной реакции (с выбором); РДО — абсолютное отклонение от цели в реакции на движущийся объект; РВ, ОВ, УВ — время реакции в тестах на распределение, объем и устойчивость внимания; ОКЗП — объем кратковременной зрительной памяти. Изменения показателей в сторону уменьшения характеризуют положительное функциональное значение, в сторону увеличения — отрицательное (кроме ОКЗП).

один из следующих препаратов: галоперидол (таблетки 1,5 мг, Гедеон Рихтер А. О., Венгрия), пророксан (пирроксан, таблетки 15 мг, Фармакон ОАО, Россия), анабазина гидрохлорид (гамибазин, пастилки жевательные 3 мг, ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор", Россия) и феназепам (таблетки 1 мг, Акрихин ХФК ОАО, Россия). Во второй серии испытуемые (10 человек) аналогичным образом получали плацебо и 4 других препарата: вальпроат натрия (ацедипрола сироп 5 %, ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор", Россия), экстракт красавки (бекарбон таблетки 10 мг, Татхимфармпрепараты ОАО, Россия), изопреналин (изадрин таблетки 5 мг, ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор", Россия), йохимбина гидрохло-

рид (таблетки 5 мг, Фармацевтическая компания "Здоровье" ООО, Украина). В третьей серии испытуемые (10 человек) получали плацебо и через 5 сут — мезокарб (сиднокарб таблетки 10 мг, ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор", Россия). В четвертой серии испытуемые (8 человек) получали плацебо и через 5 сут — пропранолол (обзидан таблетки 40 мг, Исис-Хеми ГмбХ, Германия). Препараты и плацебо принимали однократно (таблица).

После приема препарата испытуемые в течение 4 ч осуществляли модельную ОД с помощью комплексной компьютерной методики "Капитан Немо" [4]. При этом у них определяли следующие психофизиологические параметры: латентный период простой и сложной

(реакция выбора) сенсомоторной реакции на зрительный стимул, а также показатели реакции на движущийся объект (РДО), объема, устойчивости и распределения внимания, объема кратковременной зрительной памяти. Определяли также уровень статического тремора кисти руки [5].

Особенностью методики “Капитан Немо” является то, что предлагаемая ОД объединена общей смысловой задачей, которая позволяет сформировать единую функциональную систему достижения конечного (общего) результата. Общий результат ОД оценивали по интегральному показателю качества деятельности (ИПКД), представляющему собой сумму набранных баллов, исходя из величин конкретных психофизиологических параметров и успешности выполнения тестов.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования по оценке влияния лекарственных средств медиаторного типа действия на психофизиологическое состояние здоровых добровольцев позволили установить характер изменений функционального состояния ЦНС под их воздействием.

На фоне приема нейролептика галоперидола (рис. 1, а) ухудшались функции сенсомоторного реагирования, в частности, увеличивался ( $p < 0,05$ ) латентный период простой сенсомоторной реакции и на уровне статистической тенденции ( $p = 0,06$ ) возросло время выполнения теста на распределение внимания.

Назначение испытуемым пророксана (пирроксана) приводило к увеличению времени реакции на зрительный стимул при выполнении теста на распределение внимания ( $p < 0,05$ ) и снижению объема кратковременной зрительной памяти ( $p < 0,05$ ), что характеризует отрицательное действие препарата на процессы восприятия и хранения зрительной информации.

В группе испытуемых, получавших йохимбина гидрохлорид, уменьшался ( $p < 0,05$ ) латентный период сложной сенсомоторной реакции, что свидетельствует об улучшении функционального состояния систем формирования элементарных операционных компонентов ОД (анализ зрительной информации). Однако прием препарата сопровождался отрицательным влиянием на сенсомоторную координацию (увеличение абсолютного отклонения в тесте РДО) и ухудшением ( $p < 0,05$ ) способности испытуемых к воспроизведению тонких моторных компонентов ОД (усиление тремора). Последний эффект йохимбина гидрохлорида, вероятно, связан с его влиянием на периферические адренорецепторы, т.к. сходное, но более выраженное действие на уровень тремора оказывал прием изопреналина (изадрина).

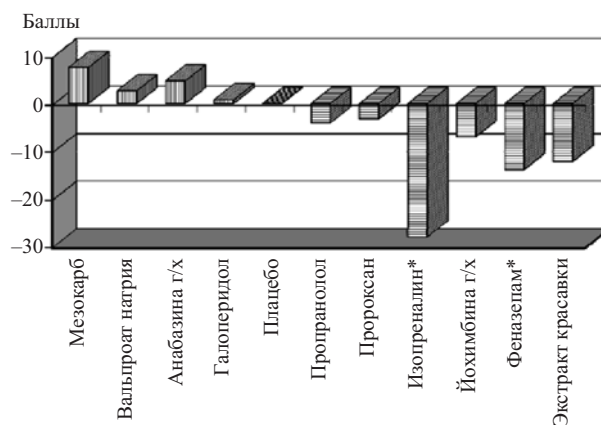


Рис. 2. Влияние препаратов на качество модельной ОД добровольцев.

Высота столбцов диаграммы соответствует разнице (в баллах) между ИПКД при приеме препаратов и плацебо. Слева от плацебо — препараты, улучшающие качество ОД, справа — ухудшающие;

\* статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо.

На фоне пропранолола (обзидана) (рис. 1, б) снижался уровень тремора ( $p < 0,05$ ), в тенденции увеличивался объем кратковременной зрительной памяти ( $p = 0,09$ ) и улучшались показатели сенсомоторной координации в тесте РДО ( $p = 0,08$ ). Вместе с тем при приеме пропранолола имело место недостоверное увеличение латентного периода простой и сложной сенсомоторных реакций.

Назначение психостимулятора — мезокарба (сиднокарба) приводило к выраженному улучшению показателей сенсомоторного реагирования — уменьшению ( $p < 0,05$ ) латентного периода простой и сложной сенсомоторных реакций. В тенденции при приеме препарата увеличивался объем кратковременной зрительной памяти ( $p = 0,08$ ) и улучшался показатель устойчивости внимания ( $p = 0,07$ ). Однако, если показатели сенсомоторного реагирования, внимания и памяти изменялись в позитивную сторону, то показатели, связанные с сенсомоторной координацией и тонкими моторными компонентами ОД (абсолютное отклонение от цели в тесте РДО и уровень тремора), ухудшались.

Прием стимулятора  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторов изопреналина сопровождался выраженным усилением тремора ( $p < 0,05$ ), увеличением абсолютного отклонения от цели в тесте РДО ( $p < 0,05$ ) и недостоверным ухудшением всех остальных исследуемых психофизиологических показателей.

При назначении преимущественно периферического м-холиноблокатора — экстракта красавки (бекарбона), н-холиномиметика анабазина гидрохлорида (гамибазина) и ингибитора ГАМК-трансферазы вальпроата натрия (ацедипрола) статистически значимой динамики исследуемых показателей ОД отмечено не было (рис. 1, в, г). При приеме вальпроата натрия в тенденции ( $p = 0,07$ ) увеличивалось абсолютное отклонение от цели в тесте РДО и усиливался тремор ( $p = 0,09$ ). На

фоне анабазина гидрохлорида показатели, характеризующие функциональное состояние систем кратковременной зрительной памяти и внимания, имели положительную направленность изменений, а показатели сенсомоторной координации и тремора — отрицательную. У испытуемых, принимавших экстракт красавки, большинство исследуемых показателей имели направленность к ухудшению функционального состояния ЦНС.

При приеме бензодиазепинового анксиолитика феназепама (рис. 1, *з*) наблюдалось усиление тремора кисти ( $p < 0,05$ ), увеличение абсолютного отклонения в тесте РДО ( $p < 0,05$ ) и латентного периода простой сенсомоторной реакции ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что все исследуемые препараты в большей или меньшей степени способствовали изменению отдельных показателей модельной ОД. При этом следует учитывать, что назначение центрального дофаминоблокатора (галоперидола) приводит к ухудшению преимущественно простых сенсомоторных компонентов ОД, в то время как препараты, влияющие на  $\alpha$ -адренорецепторы (проксан и йохимбина гидрохлорид), изменяют в большей степени ее сложные сенсомоторные компоненты.

Блокада  $\beta$ -адренорецепторов (пропранолол) незначительно изменяет характер простых моторных компонентов ОД, что выражается в некотором ухудшении сенсомоторного реагирования, но при этом улучшается сенсомоторная координация и способность к воспроизведению тонких моторных компонентов ОД.

При назначении препаратов с центральным адрено-позитивным действием, в частности мезокарба, изменения ОД носят наиболее оптимальный характер. Из всех исследованных показателей нарушались только тонкие моторные компоненты (усиление тремора) и ухудшалась сенсомоторная координация ( $p = 0,09$ ).

Избирательная активация периферических  $\beta$ -адренорецепторов (изопреналин) ухудшает практически все показатели ОД.

Изменение функциональной активности холинорецепторов не приводит к статистически достоверному ухудшению показателей ОД. Спектр фармакологической активности вальпроата натрия (стимулятора ГАМК-ергических процессов) практически полностью повторяет характер изменений при приеме блокатора м-холинорецепторов — экстракта красавки.

В значительной степени психофизиологическое состояние ухудшается при назначении бензодиазепинового анксиолитика феназепама. При этом отмечается негативная динамика показателей сенсомоторного реагирования и координации, нарушаются тонкие моторные компоненты деятельности.

Для анализа изменений качества ОД в целом нами была взята разница между величинами ИПКД в группах испытуемых, принимавших препараты и плацебо. На рис. 2 видно, что при приеме мезокарба, вальпроата натрия и анабазина гидрохлорида ИПКД был несколько выше, чем в группе плацебо, несмотря на ухудшение некоторых психофизиологических функций. Расстройство сенсомоторного реагирования при приеме галоперидола компенсировалось улучшением других психофизиологических параметров, что сохраняло величину ИПКД на уровне плацебо.

Полученные данные позволяют предположить, что при ухудшении отдельных показателей ОД ЦНС стремится компенсировать до определенного уровня качество деятельности в целом. Остальные препараты снижали ИПКД, причем при приеме феназепама и изопреналина это влияние было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо.

Выявленные особенности действия препаратов следует учитывать при их амбулаторном назначении. Так,

#### Дозы препаратов, механизмы их действия и интервал времени между приемом и началом модельной ОД

Препарат	Доза, мг	Интервал между приемом препарата и началом деятельности, мин	Механизм действия [3]
Галоперидол	1,5	60	блокирует центральные $\alpha$ -адренергические и особенно сильно – адрено- и дофаминовые рецепторы
Проксан	30	60	оказывает периферическое (преимущественно) и центральное $\alpha$ -адреноблокирующее действие
Йохимбина гидрохлорид	10	60	избирательный конкурентный антагонист $\alpha_2$ -адренорецепторов, активирует адренергические процессы в ЦНС
Пропранолол	40	60	неизбирательный $\beta$ -адреноблокатор
Мезокарб	10	60	стимулирует норадрено- и в меньшей степени – дофаминовые рецепторы
Изопреналин	10	30	стимулирует $\beta_1$ - и $\beta_2$ -адренорецепторы
Экстракт красавки	20	60	блокирует преимущественно м-холинорецепторы
Анабазина гидрохлорид	3	30	активирует н-холинорецепторы
Вальпроат натрия	500	30	ингибирует ГАМК-трансферазу, что приводит к активации ГАМК-рецепторов
Феназепам	1	60	активирует бензодиазепиновые рецепторы



например, следует воздерживаться от назначения препаратов из группы изопреналина или феназема при любой деятельности операторского типа, а галоперидол противопоказан при видах деятельности, где ведущим компонентом является сенсомоторное реагирование. В деятельности, где основной вклад в качество вносит сенсомоторное реагирование, а тонкие моторные компоненты менее важны, препаратом выбора может быть мезокарб.

Амбулаторное назначение препаратов лицам операторского профиля деятельности должно сопровождаться тщательным анализом спектра их фармакологической активности. Если по медицинским показаниям отказаться от приема препарата, ухудшающего операторские функции, не представляется возможным, необходимо совместно с профпатологом выработать рекомендации по изменению характера профессиональной деятельности.

## ВЫВОДЫ

1. Препараты, стимулирующие адренергические процессы в ЦНС (мезокарб и йохимбина гидрохлорид), оказывают позитивное влияние на показатели сенсомоторного реагирования (ускоряют простую и

сложную сенсомоторные реакции), но ухудшают сенсомоторную координацию и увеличивают уровень тремора.

2. Наиболее выраженное негативное влияние на психофизиологические показатели и качество деятельности операторского типа оказывают изопреналин и феназепам, снижая интегральный показатель качества деятельности на 28 и 13 %, соответственно ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков и др., *Фармакологическая коррекция утомления*, Медицина, Москва (1984).
2. П. В. Васильев, Г. Д. Глод, С. И. Сытник, *Справочник авиационного врача*, Воздушный транспорт, Москва (1993).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 1 – 2, Новая волна, Москва (2012).
4. И. С. Морозов, Е. Н. Жирнов, В. Г. Барчуков и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **55**(5), 68 – 70 (1992).
5. *Сохранение работоспособности плавающего состава военно-морского флота*, В. В. Жеглова, И. А. Сапова, В. С. Щеголева (ред.), Воениздат, Москва (1990).
6. И. Б. Ушаков, *Экология человека опасных профессий*, Воронежский гос. университет, Москва, Воронеж (2000).

Поступила 26.10.15

## EFFECT OF MEDIATOR-TYPE DRUGS ON HUMAN PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS DURING MODEL OPERATOR ACTIVITY

U. K. Kundashev<sup>1</sup>, Yu. A. Salenko<sup>2</sup>, I. S. Morozov<sup>2</sup>, A. Z. Zurdinov<sup>1</sup>, and V. G. Barchukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, ul. Akhunbaeva 92, Bishkek, 720020 Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315

In a placebo-controlled study, changes in psychophysiological status of operators (38 healthy male volunteers aged 23 – 35 years) performing 4-hour model operator activity were evaluated after a single oral administration of typical representatives of the different classes of drugs (haloperidol, proroخان, yohimbine hydrochloride, propranolol, mesocarb, isoprenaline, Belladonna extract, anabasin hydrochloride, valproate sodium, and phenazepam), which are used for the treatment, rehabilitation and prophylaxis of common diseases. It was found that all the drugs modified to a greater or lesser extent some components of the model operator activity. Isoprenaline and phenazepam had the most negative effect on the psychophysiological indicators and quality of the modeled operator activity. The results should be considered before administration of such drugs to working operators.

**Keywords:** operator activity; mediator type drugs; psychophysiological indicators; healthy volunteers.