

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ И АФФЕКТИВНУЮ СФЕРУ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов, А. А. Фаянс¹

У здоровых добровольцев гормональный препарат эпифиза мелатонин (1,5 мг, 2 недели) по сравнению с плацебо улучшал концентрацию внимания и повышал его устойчивость к зрительным помехам, а также увеличивал критическую частоту слияния световых стимулов. Под его влиянием возрастал объём кратковременной памяти, снижались уровни депрессивности и тревожности. Сдвиги в психоэмоциональном состоянии проявлялись сильнее, чем когнитивных функций.

Ключевые слова: психофизиология; психофармакология; мелатонин; хронофармакология

ВВЕДЕНИЕ

Основной гормон мозговой железы эпифиза мелатонин обладает многообразными формами биологической и фармакологической активности [1, 4]. В том числе он вмешивается в психическую деятельность человека и животных. Согласно результатам экспериментов, ранее выполненных нами и другими исследователями на грызунах, у мелатонина обнаруживаются противотревожные (антистрессорные) и антидепрессивные свойства [см. 2, 6]. В исследованиях, позднее выполненных на людях, у него показана также способность улучшать процессы памяти и зрительного восприятия, что позволило ставить вопрос о наличии у гормона и ноотропной активности [3, 5, 7]. На основании полученных данных представлялось интересным определить спектр психотропного действия мелатонина у человека путём многопараметрической оценки психического статуса в одном и том же исследовании.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 20 молодых людях обоего пола в возрасте 19 – 23 лет, разделённых на две равные рандомизированные группы: основную (10 человек), испытуемые которой ежевечерне (в течение 14 дней) получали таблетированный препарат мелатонина мелаксен (1,5 мг, “Unipharm Inc”, США), и контрольную (10 человек) — в такой же форме и по аналогичной схеме получали плацебо. Состояние соматического здоровья испытуемых оценивали (в первой половине дня, на протяжении ноября-декабря месяцев) путём опроса. Из числа обследуемых исключали лиц, имевших в анамнезе органическую церебральную патологию либо прибегавших к помощи психотропных средств. Кроме того, посредством опросников определяли принадлежность испытуемых к определенному

хронотипу и типу высшей нервной деятельности [1, 13].

До и после использования веществ с помощью автоматизированного программно-компьютерного комплекса “НС-ПсихоТест” (“Нейрософт”, Россия) регистрировали ряд нейрофизиологических параметров. Данный комплекс предназначен для разносторонней характеристики психофизиологического статуса человека. В набор показателей входили оценка концентрации и устойчивости внимания, памяти, подвижности нервных процессов в корковом отделе зрительного анализатора, состояния аффективной сферы (депрессивность и тревожность).

Концентрацию и устойчивость внимания определяли с помощью тестов “оценка внимания” и “помехоустойчивость”. В первом случае испытуемому последовательно предъявляли световые сигналы разного цвета в центре экрана монитора. Требовалось как можно скорее отреагировать нажатием кнопки на их предъявление. Чем короче латентность ответа, тем выше констатировали внимательность. О степени устойчивости внимания свидетельствовала средняя величина латентного периода ответов на пять последних сигналов (чем меньше абсолютный показатель, тем лучше). За критерий концентрации внимания принимали среднюю латентность пяти первых ответов (чем больше, тем оптимальнее). Тест “помехоустойчивость” позволял судить о способности человека игнорировать появление на экране периодически возникающих помех при зрительном восприятии объекта.

Методика “память на числа” характеризовала объём кратковременной памяти. При этом испытуемому сперва ограниченное время предъявляли необходимую для запоминания таблицу с 12 двухзначными числами, после чего на экране возникала вторая таблица с 30 двухзначными числами. Требовалось во второй таблице найти числа, ранее представленные в первой [10]. Оценку эффективности мнестических процессов производили по количеству верных ответов.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

Для определения подвижности нервных процессов использована методика “критическая частота световых мельканий” (КЧСМ) в виде последовательного предъявления дискретных световых импульсов возрастающей либо убывающей частоты. В случае возрастания частоты предъявляемых сигналов требовалось отреагировать на момент, когда они перестают восприниматься, при убывании — на момент, когда начинается различие отдельных стимулов.

Уровень депрессивности учитывали посредством опросника А. Т. Бека, предназначенного для оценки состояния аффективной сферы на момент тестирования [9]. Испытуемому предлагалось выбрать из 21 группы утверждений одно, наиболее точно характеризующее его состояние на текущий момент времени. Обработка результатов производилась путём суммирования баллов по всему опроснику и по двум субшкалам — когнитивно-аффективной и субшкале соматизации. Первая позволяет оценить выраженность депрессивного состояния, вторая — её соматический аккомпанемент.

Для определения тревожности использован опросник Спилбергера, включавший 40 суждений, первая часть которых ориентирована на учёт реактивной (ситуативной), вторая — личностной тревожности [8]. Требовалось по 4-балльной шкале оценить степень согласия с утверждениями опросника.

Полученные результаты подвергались статистической обработке посредством пакета компьютерных программ BIOSTAT с использованием критерия Уилкоксона и однофакторного дисперсионного анализа.

Все испытуемые предварительно ознакомлены с планом предстоящего исследования, безопасность которого была гарантирована, и дали письменное согласие на добровольное участие в нём. Кроме того, на его проведение получено разрешение Этического комитета Ставропольской медицинской академии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, мелатонин оптимизировал познавательную деятельность мозга. Судя по результатам теста “оценка внимания”, препарат улучшал его концентрацию (латентный период ответов снижался с $0,99 \pm 0,02$ до $0,81 \pm 0,06$, $p < 0,02$)

по сравнению со значениями этого показателя в контроле у лиц, получавших плацебо ($0,95 \pm 0,08$ до и $1,04 \pm 0,1$ после приёма). В то же время такой критерий данного теста как устойчивость внимания менялся недостоверно. С другой стороны, определение помехоустойчивости внимания указывало на её повышение. Среднее время ответной реакции значимо снижалось (с $346,1 \pm 15,9$ до $318 \pm 14,5$, в контрольной группе $331,2 \pm 9,0$ и $332,2 \pm 2,4$ соответственно, $p < 0,02$) (таблица).

Индивидуальный анализ результатов с учётом типа высшей нервной деятельности испытуемых позволял сделать предварительное заключение, согласно которому лица холерического и меланхолического темперамента по этому критерию оказываются чувствительнее к мелатонину, поскольку именно у них степень снижения показателя была особенно выражена (на 50 – 60 %). Кстати, в контрольной группе в ответ на плацебо они же чаще демонстрировали незначительное (на 3 – 5 %) улучшение помехоустойчивости, очевидно, в силу более лёгкой внушаемости таких субъектов.

Мелатонин также несколько улучшал мнестические процессы. Под влиянием гормонального препарата объём кратковременной памяти на числа заметно (на 21,2 %) возрастал. Выше оказывалось и количество правильных ответов ($7,8 \pm 0,6$ до и $9,9 \pm 0,6$, $p < 0,02$ после приёмов и не менялось в группе с плацебо, таблица). Небольшая выборка не даёт права для окончательных выводов, тем не менее позволяет предполагать определённую зависимость обнаруженных сдвигов от хронотипических особенностей испытуемых. Коль скоро в работе не предполагалось специальное изучение роли данного фактора, среди людей, случайно подобранных в опытную группу, оказалось 40 % лиц вечернего и половина — индифферентного хронотипа. При этом у первых прирост числа правильных ответов под влиянием мелатонина происходил в среднем на большую величину: с $7,5 \pm 0,8$ до $10,0 \pm 1,2$, $p < 0,05$, чем у людей с индифферентным хронотипом с $7,6 \pm 0,8$ до $9,4 \pm 0,5$.

Судя по данным теста КЧСМ, мелатонин способен улучшать и зрительное восприятие у здорового чело-

Влияние мелатонина на психофизиологические показатели молодых испытуемых

Показатель	Мелатонин		Плацебо	
	до приема	после приема	до приема	после приема
Помехоустойчивость (среднее время реакции, мс)	$346,1 \pm 15,9$	$318,6 \pm 14,5^+$	$331,2 \pm 9,0$	$332,2 \pm 2,4$
Память на числа (количество правильных ответов)	$7,8 \pm 0,6$	$9,9 \pm 0,6^{**}$	$7,4 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,4$
КЧСМ, Гц	$34,98 \pm 1,9$	$41,65 \pm 0,7^{**}$	$37,6 \pm 1,0$	$37,7 \pm 1,1$
Оценка депрессивности, баллы	$11,0 \pm 1,8$	$4,8 \pm 1,0^{**}$	$10,8 \pm 1,2$	$9,6 \pm 1,8$
Уровень реактивной тревожности, баллы	$44,2 \pm 2,7$	$40,4 \pm 2,2^+$	$44,9 \pm 1,2$	$44,8 \pm 1,9$

Примечание. ⁺ — сравнение значений до и после приема препаратов при $p < 0,02$ (критерий Уилкоксона); ^{*} — достоверность разницы по сравнению с плацебо при $p < 0,05$ (однофакторный дисперсионный анализ). КЧСМ — методика “критическая частота световых мельканий”.

века. После приёма вещества статистически достоверно снижался порог восприятия ритмических световых вспышек с увеличением средней частоты их слияния с $34,98 \pm 1,9$ до $41,65 \pm 0,7$ Гц, $p = 0,008$ (таблица). В данном случае для выраженности фармакологического эффекта также, вероятно, не безразлична хронотипическая принадлежность испытуемого, коль скоро самое существенное возрастание показателя КЧСМ обнаружено у двух человек: с 24 до 40,3 Гц и с 27 до 44,6 Гц.

Наряду с влиянием на когнитивные функции мелатонин ограничивал депрессивность испытуемых. Средняя величина общего балла показателя депрессивности резко уменьшалась (на 59 %). Такой сдвиг по своей абсолютной величине заметно превосходил изменения ответов по всем предыдущим тестам (таблица). Сопоставление реакции на две использованные субшкалы опросника Бека свидетельствует, что гораздо значительнее ограничение происходило в субшкале соматизации ($3,3 \pm 0,7$ до и $1,5 \pm 0,5$ после приёма). В группе, получавшей плацебо, эффект отсутствовал.

Менее существенно, однако, вполне достоверно мелатонин ослаблял тревожное состояние. Это касалось как личностной, так и реактивной тревожности, причём со стороны последней сдвиг оказался наиболее выраженным (таблица). Одновременно следует подчеркнуть, что параллельно фармакологической оптимизации аффективной сферы происходило улучшение качества ночного сна. Это констатировали все испытуемые, причём вне зависимости от хронотипа. Интересно, что треть лиц из контрольной группы, принадлежавших к числу холериков, указала на лёгкий гипногенный эффект плацебо, правда, в целом не носивший значимый характер.

Таким образом, результаты комплексного изучения спектра психотропной активности гормонального препарата эпифиза у здоровых людей подтверждают наличие у него способности оказывать оптимизирующее влияние на разные виды психической деятельности. Существенно, на наш взгляд, что отдельные сведения по этому вопросу ранее были представлены лишь в опытах на животных, а исследования на человеке проводились в неодинаковых методических условиях.

Использованный в настоящей работе комплексный подход к оценке психической деятельности человека позволил в рамках одного исследования сопоставить влияние мелатонина, с одной стороны, на показатели когнитивной (внимание, память, зрительное восприятие) деятельности, а с другой — на аффективную сферу здоровых людей. Если сравнивать абсолютные величины возникающих сдвигов, то правомерно констатировать, что во втором случае они оказывались более выраженными. Именно наличие у гормонального препарата отчётливых антидепрессивных свойств скорее всего объясняет появление недавно в клинической практике нового антидепрессанта вальдоксана (агомелатина) с мелатонинергической активностью. Согласно

оценкам психиатров, по надёжности он явно превосходит многие современные антидепрессивные средства с традиционным механизмом действия [12, 14].

Своеобразный набор психотропных свойств мелатонина, включающий, наряду с антидепрессивным, противотревожный эффект, по всей вероятности, имеет прямое отношение к происхождению биологической роли эпифиза. Важным аспектом физиологии данной железы надо признать обеспечение адаптации организма к неблагоприятным эндогенным и экзогенным факторам, в том числе при эмоциональном стрессе [см. 4].

Известно, что на фармакологической активности мелатонина отражается множество переменных условий (доза, время суток и сезон года, динамика индивидуальной секреторной деятельности железы и др.). Результаты настоящего исследования позволяют привлечь внимание ещё к двум моментам. Для выраженности его влияния на психическую деятельность необходимо, по-видимому, учитывать ещё и тип высшей нервной деятельности человека, равно как и хронотип его работоспособности. При оценке отдельных показателей обращала на себя внимание более высокая чувствительность к веществу лиц, обладавших меланхолическим или холерическим темпераментом. Кроме того, в целом на него несколько сильнее реагировали испытуемые вечернего хронотипа, что совпадает с результатами наших прежних наблюдений [5].

Объяснение последнего факта надо, вероятно, искать в особенностях биологии лиц разного хронотипа. Существования крайних (утренних и вечерних, или “сов” и “жаворонков”) хронотипов работоспособности среди других моментов может определяться различиями в динамике естественной выработки гормона эпифизом. Показано, в частности, что у “сов” пик ночной секреции мелатонина, которая начинается с наступлением темноты, возникает гораздо позже, чем у “жаворонков”, смещаясь на ранние утренние часы [11]. Поскольку тестирование испытуемых в данной работе происходило в первой половине дня, нельзя исключить насаивание такого сдвига на эффект экзогенного мелатонина, обуславливая более выраженную реакцию на вещество лиц вечернего хронотипа.

ВЫВОДЫ

1. У молодых людей после повторных приёмов препарата гормона эпифиза мелатонина меняется ряд психофизиологических показателей, оцениваемых с помощью многопараметрической тест-системы. Действие вещества выражается в оптимизации когнитивных функций в виде увеличения объёма кратковременной памяти, концентрации и устойчивости внимания. Возрастает критическая частота слияния зрительных стимулов.

2. Мелатонин улучшает психоэмоциональное состояние испытуемых. Под его влиянием ослабляется

депрессивность с резким уменьшением величины общего балла показателя депрессии. При этом более чёткие ограничения выявлены в субшкале соматизации. У мелатонина обнаружен противотревожный эффект, который особенно заметно проявляется на модели реактивной тревожности. По абсолютной величине выраженность изменений в аффективной сфере в целом значительнее, чем со стороны когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. С. Абрамова, *Практическая психология*, Москва (2001).
2. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике*, Санкт-Петербург (2007).
3. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
4. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 74 – 79 (2005).
5. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2007).
6. Э. Б. Арушанян, О. А. Байда (Мастягина), С. С. Мастягин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(1), 21 – 23 (2006).
7. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Журн. высш. нервн. деят.*, **41**(4), 822 – 827 (1991).
8. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(2), 58 (1999).
9. А. Н. Белова, О. Н. Щепетова, *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации*, Москва (2002).
10. Н. В. Тарабарина, *Практикум по психологии посттравматического стресса*, Санкт-Петербург (2001).
11. В. Б. Шапарь, А. В. Тимченко, В. Н. Швыдченко, *Практическая психология*, Ростов на Дону (2002).
12. J. F. Duffy, D. J. Dijk, E. F. Hall, *J. Invest. Med.*, **47**, 141 (1999).
13. A. Hale, R. M. Corral, C. Mencacci, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **25**, 303 (2010).
14. J. A. Horne, O. A. Ostberg, *Int. J. Chronobiol.*, **4**, 97 (1976).
15. S. Kasper, M. Hamon, *World. J. Biol. Psychiatry.*, **10**, 117 (2009).

Поступила 16.03.12

COMPLEX ESTIMATION OF THE PSYCHOTROPIC ACTIVITY SPECTRUM OF PINEAL HORMONE MELATONIN IN YOUNG HEALTHY HUMANS

E. B. Arushanyan, S. S. Naumov, and A. A. Fayans

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Effects of the pineal hormone melatonin (melaxen, 1.5 mg, 2 weeks) on a complex of psychophysiological indices have been studied on a group of healthy human volunteers in comparison to placebo. The drug improved the concentration of attention, improved its stability in the presence of visual hindrances, and increased the critical frequency of merging light flashes. The administration of melatonin also significantly increased the transient memory volume and reduced the levels of depression and anxiety. Shifts in the psychoemotional state were more pronounced than changes in the cognitive functions.

Key words: Psychophysiology; psychopharmacology; chronopharmacology; melatonin