

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ЛАДАСТЕНА НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Н. Г. Богдан, Н. В. Колотилинская, М. А. Яркова, С. А. Надоров,
Б. А. Бадыштов, С. Б. Середенин¹

В эксперименте с участием здоровых добровольцев исследовано влияние ладастена (100 мг однократно) на психофизиологические функции. Установлено, что ладастен не обладает поведенческой токсичностью, а при наличии утомления позитивно влияет на психофизиологические показатели. Показана большая выраженность эффектов ладастена у стресс-неустойчивых лиц.

Ключевые слова: ладастен, здоровые добровольцы, психофизиологические показатели, индивидуально-типологические особенности

ВВЕДЕНИЕ

Ладастен (N-(2-адамантил)-N-парабромфениламин) синтезирован и изучен в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН. В экспериментальных исследованиях установлено, что ладастен обладает психостимулирующими, анксиолитическими и иммуностропными свойствами [1, 9, 12]. При этом, у инбредных животных с активной “стратегией” поведения в тестах “открытое поле” (ОП) и optovarimex проявляется преимущественно психостимулирующее действие препарата, в то время как у линий с реакцией замирания в тесте ОП — анксиолитический эффект. Последнее подтверждено отсутствием активации у фризинговых животных при введении препарата вне стресса в тесте optovarimex [13, 14].

Исследование механизмов действия ладастена позволило выявить увеличение экспрессии гена тирозингидроксилазы и синтеза катехоламинов в мозге крыс, снижение экспрессии транспортера ГАМК [2–4, 18, 19]. Установлена способность ладастена предотвращать стресс-индуцированное падение бензодиазепиновой рецепции [18]. Совокупность этих данных соответствует обнаруженным психотропным свойствам препарата.

В клинических исследованиях выявлена высокая терапевтическая эффективность ладастена при лечении астенических расстройств [10, 16]. Поскольку астенические состояния выявляются не только при различных заболеваниях, но могут возникать у лиц, не прерывающих трудовую деятельность, у специалистов, работающих в экстремальных условиях, в настоящей работе была поставлена задача оценить влияние ладастена на психофизиологические показатели здоровых добровольцев.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 45 лет, принимавшие однократно ладастен в дозе 100 мг ($n = 10$) или плацебо ($n = 10$).

В начале экспериментального дня проводилось фоновое психофизиологическое исследование. Затем испытуемые в течение трех часов выполняли работу на персональном компьютере, характеризующуюся длительностью, монотонностью в сочетании со сложностью выполнения поставленных задач. В качестве модели умственного утомления был выбран модифицированный компьютерный вариант теста “счет по Крепелину с чередованием”, в основе которого лежало непрерывное решение арифметических задач. Каждому испытуемому предлагалось на протяжении одного и трех часов складывать и вычитать по очереди в уме ряд из 25 пар двухзначных равномерно распределенных случайных чисел, записанных столбцом.

По окончании периода умственной нагрузки здоровых добровольцев тестировали при помощи батареи психофизиологических тестов (промежуточное тестирование). Затем следовал прием ладастена или плацебо, после чего испытуемые продолжали выполнение аналогичной работы в течение одного часа. По окончании данного этапа исследований добровольцев вновь обследовали с помощью батареи психофизиологических тестов, аналогичной фоновому и промежуточному исследованию (основное тестирование) с использованием компьютерного комплекса НС-ПсихоТест (ООО “Нейрософт”), предназначенного для комплексного контроля статуса и динамики психологических и психофизиологических характеристик.

Для оценки исходных личностных характеристик испытуемых использовали опросниковые методы ММРІ, тест Кеттелла, опросник Смишека-Леонгарда и шкалу личностной тревожности Спилбергер-Ханина

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Таблица 1. Значения показателей теста “простая зрительно-моторная реакция” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СВР, мс	Плацебо	229,1 (19,2)	230,9 (23,2)	226,8 (23,3)
	Ладастен	244,9 (10,4)	239,4 (21,0)	240,5 (24,4)
Число ош. запаздывания	Плацебо	0,6 (1,1)	1,2 (2,4)	0,9 (1,5)
	Ладастен	0,8 (1,5)	0,6 (1,3)	0,7 (1,6)
Число ош. опережения	Плацебо	9,4 (6,7)	10,2 (8,0)	13,0 (4,7)
	Ладастен	7,0 (6,7)	7,8 (5,5)	7,9 (6,4) ^П
Коэффициент Уиппла	Плацебо	0,04 (0,03)	0,04 (0,04)	0,05 (0,02) ^Ф
	Ладастен	0,03 (0,03)	0,03 (0,02)	0,03 (0,03)
ФУС, с ⁻²	Плацебо	4,4 (0,2)	4,3 (0,4)	4,5 (0,3)
	Ладастен	4,2 (0,2)	4,2 (0,3)	4,3 (0,4)
УР, с ⁻¹	Плацебо	1,6 (0,4)	1,4 (0,5)	1,6 (0,5) ^{ПР}
	Ладастен	1,3 (0,3)	1,3 (0,5)	1,4 (0,6)
УФВ, с ⁻²	Плацебо	3,1 (0,4)	2,9 (0,6)	3,1 (0,6)
	Ладастен	2,7 (0,3)	2,8 (0,5)	2,9 (0,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 8: СВР — среднее время реакции; ФУС — функциональный уровень системы; УР — устойчивость реакции; УФВ — уровень функциональных возможностей; М — среднее арифметическое; s — стандартное отклонение; статистическая значимость ($p < 0,05$): ^Ф — по сравнению с “Фоновым”, ^{ПР} — по сравнению с “Промежуточным” тестированием согласно парному Т-критерию Вилкоксона; ^П — по сравнению с группой “Плацебо” согласно U-критерию Манна-Уитни. ош. — ошибок.

[5, 15]. Тесты предъявляли однократно перед началом исследования.

Для оценки лабильности нервной системы и определения скоростных возможностей двигательного анализатора применяли теппинг-тест.

Оценку влияния ладастена в дозе 100 мг (однократно, внутрь) в сравнении с плацебо на психомоторные способности здоровых добровольцев исследовали с помощью показателей простых и сложных сенсомоторных реакций, а также сенсомоторной координации: “простая зрительно-моторная реакция” (ПЗМР), “реакция выбора” (РВ), “реакция различения” (РР), “реакция на движущийся объект” (РДО) и “критическая частота световых мельканий” (КЧСМ). Показателями реакций являлись время, скорость, точность, и вариативность (степень изменения скорости и точности).

Изучение влияния ладастена на функциональное состояние систем внимания проводили с помощью психофизиологических тестов оценка внимания и помехоустойчивость [7, 11, 17]. Во всех исследованиях ладастен или плацебо назначали за 1 ч до основного тестирования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0. Межгрупповые сравнения проводили по методу Манна-Уитни. Расчет нормированных оценок производили с использованием приложения MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, отражающие актуальное психофизиологическое состояние добровольцев в фоне (“фоновое” тестирование), после 3-часовой умственной нагрузки (“промежуточное” тестирование), а также на фоне

Таблица 2. Значения показателей теста “реакция выбора” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СВР, мс	Плацебо	411,7 (63,2)	397,7 (60,0)	411,7 (68,7)
	Ладастен	399,0 (34,9)	405,2 (40,1)	392,3 (57,6)
Число ош. запаздывания	Плацебо	0,1 (0,3)	0,5 (0,7)	0,5 (0,7)
	Ладастен	0,3 (0,7)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Число ош. опережения	Плацебо	2,2 (1,9)	1,7 (1,5)	1,8 (1,2)
	Ладастен	1,4 (1,0)	1,2 (2,8)	1,6 (1,3)
Коэффициент Уиппла	Плацебо	0,08 (0,04)	0,09 (0,04) ^Ф	0,08 (0,03)
	Ладастен	0,07 (0,03)	0,07 (0,05)	0,12 (0,11)
Число ош. на главн. цвет	Плацебо	2,1 (2,0)	3,6 (2,4) ^Ф	3,3 (2,2)
	Ладастен	2,5 (2,0)	2,4 (3,1)	2,0 (3,0)
Число ош. на втор. цвет	Плацебо	4,2 (3,0)	4,7 (2,5)	3,4 (2,1)
	Ладастен	3,1 (2,0)	3,9 (1,8)	3,6 (2,6)

Таблица 3. Значения показателей теста “реакция различения” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СВР, мс	Плацебо	387,7 (68,3)	378,9 (60,0)	361,2 (47,8)
	Ладастен	371,9 (41,8)	398,9 (39,5)	383,9 (51,0)
Число ош. запаздывания	Плацебо	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	0,2 (0,6)
	Ладастен	0,2 (0,4)	0,3 (0,7)	0,2 (0,4)
Число ош. опережения	Плацебо	0,4 (0,7)	0,3 (0,7)	0,2 (0,6)
	Ладастен	0,2 (0,6)	0,4 (0,7)	0,0 (0,0)
Коэффициент Уиппла	Плацебо	0,09 (0,08)	0,07 (0,05)	0,06 (0,07)
	Ладастен	0,08 (0,06)	0,07 (0,07)	0,03 (0,05)
Число ош. выбора цвета	Плацебо	1,8 (2,4)	1,4 (1,1)	1,1 (1,2)
	Ладастен	1,5 (1,3)	1,0 (1,2)	0,4 (0,7) ^Ф

действия препарата (“основное” тестирование) представлены в табл. 1 – 8.

При анализе результатов теста “простая зрительно-моторная реакция” (табл. 1) выявлено недостоверное увеличение среднего времени реакции в группе “ладастен” по сравнению со значениями, полученными во время промежуточного тестирования, в то время как в группе “плацебо” данный показатель незначительно снизился. Однако при сравнении результатов, полученных в конце рабочего дня, с показателями фонового тестирования наблюдается иная картина: значение среднего времени реакции в группе “ладастен” в основном тестировании ниже, чем в фоновом, и, наоборот, в группе “плацебо” данный показатель в конце рабочего дня хуже, чем в его начале. Следует отметить, что данные различия не носят характера статистической достоверности, оставаясь на уровне тенденций. Аналогичная картина наблюдается и в отношении показателя “число ошибок опережения”: недостоверное улучшение значений в основном исследовании по сравнению с фоновым в группе “ладастен” и ухудшение в группе “плацебо”. В контрольной группе наблюдалось также достоверное увеличение коэффициента Уиппла в основном тестировании по сравнению с фоновым, в то время как в группе “ладастен” этих изменений не происходило. Данный коэффициент является комплексным показателем, учитывающим соотношение ошибок разного рода, допущенных при вы-

полнении теста (опережающие, запаздывающие реакции) и точных реакций. Увеличение значения коэффициента Уиппла свидетельствует о росте числа ошибочных реакций. Таким образом, можно полагать, что прием ладастена способствует сохранению на исходном значении уровня точности выполнения теста, в то время как в группе “плацебо” имеется тенденция к снижению точности в течение дня, что, возможно, является проявлением развивающегося в ходе операторской деятельности умственного утомления.

В обеих группах после приема ладастена и плацебо соответственно наблюдалось улучшение показателей теста ПЗМР по Т. Д. Лоскутовой [8]: функционального уровня системы, устойчивости реакции, уровня функциональных возможностей. Однако достоверных различий отмечено не было.

Более выраженный эффект ладастена был отмечен при анализе результатов сложной зрительно-моторной реакции в тесте “реакция выбора” (табл. 2). Отмечена разнонаправленная динамика изменений между промежуточным и основным тестированием. Среднее время реакции в группе “ладастен” снизилось более чем на 10 мс, что является значимой величиной изменения данного показателя с точки зрения качественной оценки выполнения сложных зрительно-моторных тестов [6]. В то же время в контрольной группе произошло увеличение среднего времени реакции приблизительно на такую же величину. В процесс выполне-

Таблица 4. Значения показателей теста “критическая частота световых мельканий” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СЧСМ, Гц	Плацебо	37,7 (4,0)	39,8 (3,7) ^Ф	40,7 (3,8)
	Ладастен	35,2 (2,7)	36,2 (3,0)	35,5 (3,3) ^{Пр}
СЧРМ, Гц	Плацебо	40,3 (2,3)	40,1 (3,1)	40,6 (3,1)
	Ладастен	38,7 (7,3)	38,1 (7,6)	36,0 (3,7)
СЧСРМ, Гц	Плацебо	38,9 (2,5)	39,9 (3,2)	40,1 (3,6)
	Ладастен	36,5 (3,3)	35,9 (3,4)	34,3 (3,5)

Примечание. СЧСМ – средняя частота слияния мельканий, СЧРМ – средняя частота различения мельканий, СЧСРМ – средняя частота слияния и различения мельканий.

Таблица 5. Значения показателей теста “теппинг-тест” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
Средн. част. нажатий, Гц	Плацебо	5,0 (2,0)	5,9 (0,9)	5,7 (1,9)
	Ладастен	5,0 (2,3)	5,3 (2,1)	4,7 (2,5)
Число нажатий	Плацебо	148,7 (60,5)	176,9 (26,7)	172,0 (55,8)
	Ладастен	149,2 (69,8)	159,4 (63,4)	141,8 (75,8)
Уровень нач. темпа, Гц	Плацебо	4,4 (2,8)	6,5 (2,2) ^Ф	5,0 (2,7)
	Ладастен	6,5 (2,9)	5,2 (2,7)	5,5 (2,6)
Средн. величина различия в темпе, Гц	Плацебо	0,1 (0,5)	- 0,2 (0,6) ^Ф	- 0,1 (0,6)
	Ладастен	- 0,5 (0,8)	- 0,1 (0,4)	- 0,1 (0,7)

Таблица 6. Значения показателей теста “реакция на движущийся объект” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СВР, мс	Плацебо	2,9 (8,0)	4,1 (6,2)	4,7 (5,7)
	Ладастен	1,9 (6,1)	2,1 (7,4)	1,4 (7,0)
Число точных реакций, %	Плацебо	65,2 (11,6)	69,4 (10,1)	71,1 (10,6)
	Ладастен	60,0 (12,0)	64,9 (17,5)	65,7 (15,4)
Число опережений, %	Плацебо	13,8 (12,0)	9,8 (6,1)	7,2 (4,4) ^{Пр. Ф}
	Ладастен	19,5 (16,1)	16,1 (14,7)	13,4 (16,4) ^{Пр. Ф}
Число запаздываний, %	Плацебо	21,0 (13,0)	20,8 (12,7)	21,7 (12,8)
	Ладастен	20,5 (12,2)	19,0 (16,6)	20,9 (14,5)
Энтропия Н, бит	Плацебо	2,75 (0,03)	2,72 (0,04)	2,73 (0,04)
	Ладастен	2,71 (0,06)	2,71 (0,06)	2,75 (0,05)

Таблица 7. Значения показателей теста “оценка внимания” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СВР, мс	Плацебо	278,8 (26,4)	281,9 (30,9)	276,4 (24,5)
	Ладастен	292,5 (30,1)	275,0 (27,6) ^Ф	283,9 (28,8) ^{Пр}
Число ош. запаздывания	Плацебо	0,1 (0,3)	0,0 (0,0)	0,1 (0,3)
	Ладастен	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,1 (0,3)
Число ош. опережения	Плацебо	1,3 (2,5)	0,5 (0,7)	0,8 (1,0)
	Ладастен	0,6 (0,8)	0,2 (0,4)	0,5 (1,0)
Коэффициент Уиппла	Плацебо	0,04 (0,07)	0,02 (0,02) ^Ф	0,03 (0,03)
	Ладастен	0,02 (0,03)	0,01 (0,01)	0,02 (0,04)

ния данного теста, помимо сенсорного и моторного компонентов, вовлечен когнитивный. Это вызвано необходимостью анализировать поступающую информацию с целью отнесения сигнала к одному из классов (по цвету) с последующим принятием решения, что накладывает дополнительные требования к уровню функционирования систем, ответственных за процессы принятия, обработки информации, ее анализа и формирования ответа. Таким образом, умственное утомление, которое не проявлялось в должной мере при выполнении простых реакций, в процессе усложнения деятельности становится более заметным. При этом на фоне ухудшения показателей теста после умственной нагрузки прием ладастена приводил к вос-

становлению исходного уровня функционирования систем, лежащих в основе сложного психомоторного реагирования, и даже способствовал его улучшению по сравнению с фоновыми значениями.

Остальные показатели теста “реакция выбора”, как и результаты тестов “реакция различения” (табл. 3) и “критическая частота световых мельканий” (табл. 4) не выявили различий ладастена и плацебо. Их не было отмечено также по результатам “теппинг-теста” (табл. 5), оценивающего степень лабильности нервных процессов.

В тесте “реакция на движущийся объект” (табл. 6) в обеих группах отмечено увеличение процента точных реакций на фоне снижения числа опережений, однако,

Таблица 8. Значения показателей теста “помехоустойчивость” ($M(s)$)

Показатель	Группа	Условия тестирования		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
СВР, мс	Плацебо	345,8 (14,4)	344,0 (10,0)	344,6 (13,8)
	Ладастен	340,1 (23,5)	335,0 (22,2)	343,2 (18,4)
Число ош. запаздывания	Плацебо	0,6 (1,6)	0,4 (0,7)	0,4 (0,7)
	Ладастен	0,8 (0,8)	0,8 (1,0)	1,0 (1,9)
Число ош. опережения	Плацебо	2,5 (2,5)	1,9 (0,7)	1,6 (1,6)
	Ладастен	1,8 (1,4)	2,3 (1,2)	2,2 (2,3)
Коэффициент Уиппла	Плацебо	0,12 (0,11)	0,10 (0,06)	0,09 (0,09)
	Ладастен	0,12 (0,07)	0,12 (0,04)	0,10 (0,11)

Таблица 9. Показатели $M(s)$ выборочных психофизиологических методик в группе “ладастен” у лиц с признаками утомления

Показатели психофизиологического тестирования		Тестирование		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
ПЗМР	СВР, мс	246,7 (7,0)	260,0 (6,2)	253,7 (15,0)
	Коэффициент Уиппла	0,02 (0,01)	0,02 (0,02)	0,01 (0,01)
	ФУС	4,2 (0,1)	4,0 (0,2)	4,1 (0,1)
	УР	1,4 (0,2)	1,0 (0,4)	1,2 (0,3)
	УФВ	2,9 (0,2)	2,4 (0,4)	2,6 (0,3)
РВ	СВР, мс	403,0 (32,4)	430,0 (9,5)	436,3 (28,4)
	Коэффициент Уиппла	0,05 (0,01)	0,05 (0,02)	0,06 (0,04)
КЧМ	СЧСМ, Гц	33,3 (2,8)	34,5 (2,8)	31,0 (5,0)
	СЧРМ, Гц	34,3 (1,7)	33,5 (1,1)	35,6 (2,3)
	СЧСРМ, Гц	33,8 (2,2)	34,0 (1,9)	33,3 (2,4)
РДО	СВР, мс	6,7 (4,6)	10,0 (1,0)	5,7 (6,7)
	Число точных реакций, %	61,7 (13,5)	52,3 (15,9)	56,3 (7,4)
	Число опережений, %	10,0 (2,6)	11,3 (2,5)	9,7 (4,0)
	Число запаздываний, %	28,3 (13,3)	36,3 (18,1)	34,0 (9,5)
	Энтропия Н, бит	2,7 (0,0)	2,7 (0,1)	2,7 (0,1)

Примечание. Здесь и в табл. 10: ПЗМР — простая зрительно-моторная реакция; РВ — реакция выбора; КЧМ — критическая частота мельканий; РДО — реакция на движущийся объект; СВР — среднее время реакции; ФУС — функциональный уровень системы; УР — устойчивость реакции; УФВ — уровень функциональных возможностей; СЧСМ — средняя частота слияния мельканий; СЧРМ — средняя частота различения мельканий; СЧСРМ — средняя частота слияния и различения мельканий; выборочные описательные статистики: М — среднее арифметическое; s — стандартное отклонение.

при этом в группе “ладастен” присутствовало снижение абсолютного значения среднего времени реакции (т.е. приближение его к нулю), что является основной характеристикой успешности выполнения данного теста. В группе “плацебо”, наоборот, среднее время реакции в основном тестировании по сравнению с промежуточным увеличилось. Наличие противоположной динамики в двух группах позволяет думать о позитивном влиянии ладастена в сравнении с плацебо на качество выполнения теста РДО.

Межгрупповое сравнение результатов, полученных при использовании методик “оценка внимания” и “помехоустойчивость” показало, что ладастен не вызывает сдвигов в системах, ответственных за концентрацию, распределение и устойчивость внимания (табл. 7, 8).

На следующем этапе оценки результатов сделана попытка проанализировать индивидуальные эффекты препарата. В этом аспекте интерес представляло влияние ладастена в сравнении с плацебо на показатели

тех испытуемых, у которых в ходе применения модели утомления было отмечено ухудшение психофизиологических параметров в “промежуточном” тестировании. Число таких испытуемых в каждой экспериментальной группе достигало 30 % от общего числа добровольцев.

Прием плацебо и ладастена данными добровольцами сопровождался сходным улучшением на фоне обоих препаратов показателей ПЗМР (среднего времени реакции, функционального уровня системы, устойчивости реакции, уровня функциональных возможностей), теста КЧМ (СЧРМ), реакции на движущийся объект (число точных реакций, опережений и запаздываний).

В то же время, если на фоне ладастена коэффициент Уиппла ПЗМР, характеризующий эффективность и точность выполнения теста, уменьшился (т.е. улучшился), то в контрольной группе — существенно вырос.

Далее, прием препарата сопровождался снижением времени реакции на движущийся объект, в отличие от контрольной группы, где этот показатель ухудшился. Положительным эффектом действия ладастена можно считать и отсутствие увеличения энтропии, показателя, оценивающего уровень организованности функциональной системы РДО и определяющего вероятность возникновения ошибок разной величины при выполнении теста. В контрольной группе этот показатель увеличился и превзошел значение, наблюдаемое в опытной группе, что свидетельствует о меньшей стабильности результатов теста РДО (табл. 9, 10).

Таким образом, при наличии специфической мишени в виде умственного утомления ладастен оказывает протекторное влияние.

В качестве подхода для изучения особенностей действия ладастена в зависимости от индивидуально-типологических особенностей участников экспериментальная группа была разделена по уровню стресс-устойчивости на стресс-устойчивых (СУ) и стресс-неустойчивых (СН), на основании значений 16-факторного личностного опросника Кеттелла по формуле:

$$СУ = (38 + 2L + 3O + 4Q_4 - 2C - 2H - 2Q_3)/10,$$

где: L, Q₄, O, C, H, Q₃ — значения соответствующих факторов теста Кеттелла.

Результаты тестов ПЗМР и “теппинг-тест” существенно не различаются в СУ- и СН-подгруппах, однако в СН-подгруппе отмечено более резкое снижение среднего времени реакции в тесте ПЗМР за весь рабочий день.

Среди стресс-неустойчивых добровольцев наблюдается также более выраженное улучшение среднего времени реакции в тесте “реакция выбора” и сокращение данного параметра в тесте “реакция различения”. В то же время в СУ-подгруппе показатель среднего времени реакции теста “реакция различения” незначи-

тельно увеличился. Таким образом, имеются основания предполагать разнонаправленное действие ладастена на определенные психофизиологические показатели стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых добровольцев.

Для рассмотрения индивидуальных изменений применен метод нормированных оценок, позволяющий определить направленность и выраженность сдвигов психофизиологических показателей. Нормированная оценка рассчитывалась как разность значений, полученных после приема препарата и в промежуточном исследовании, отнесенная к исходному значению для каждого добровольца в отдельности. Затем находили средние значения по СУ- и СН-подгруппам.

Отличия в направленности изменений были отмечены по ряду параметров. Показатели функционального уровня системы, устойчивости реакции и уровня функциональных возможностей по результатам теста ПЗМР увеличились в СН-подгруппе на 5,97; 22,77 и 11,03 %, ухудшились в СУ-подгруппе на 2,34; 3,62 и 4,22 % соответственно. В тесте РР у стресс-неустойчивых испытуемых среднее время реакции сократилось на 6,15 %, в то время как в СУ-подгруппе увеличилось на 0,99 %. В тесте КЧСМ значение средней частоты различения мельканий выросло в группе стресс-устойчивых на 1,57 % и снизилось в группе стресс-неустойчивых на 9,29 %. Ряд разнонаправленных изменений был отмечен и по результатам теста РДО. Так, среднее время реакции уменьшилось в СУ-подгруппе на 1,5 % и увеличилось в СН-подгруппе на 43,19 %. Одновременно в СУ-подгруппе увеличилось число точных реакций на 9,04 %, а в СН-подгруппе значение этого показателя уменьшилось на 1,98 %. Кроме того, в тесте “реакция выбора” отмечено более выраженное снижение среднего времени реакции в СН-подгруппе (6,27 %) по сравнению с СУ-подгруппой (0,58 %).

Таблица 10. Показатели $M(s)$ выборочных психофизиологических методик в группе “плацебо” у лиц с признаками утомления

Показатели психофизиологического тестирования		Тестирование		
		Фоновое	Промежуточное	Основное
ПЗМР	СВР, мс	230,3 (23,9)	243,0 (38,7)	235,3 (25,7)
	Коэффициент Уиппла	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,05 (0,01)
	ФУС	4,4 (0,3)	4,1 (0,4)	4,5 (0,2)
	УР	1,6 (0,4)	1,2 (0,5)	1,6 (0,3)
	УФВ	3,1 (0,5)	2,6 (0,7)	3,2 (0,4)
РВ	СВР, мс	394,3 (45,4)	392,3 (27,4)	409,7 (53,3)
	Коэффициент Уиппла	0,04 (0,03)	0,05 (0,03)	0,05 (0,02)
КЧМ	СЧСМ, Гц	38,0 (5,8)	39,1 (6,4)	42,0 (4,7)
	СЧРМ, Гц	40,1 (3,4)	38,8 (2,7)	40,2 (1,9)
	СЧСРМ, Гц	39,0 (4,2)	38,9 (4,3)	41,1 (2,4)
РДО	СВР, мс	4,3 (11,2)	3,7 (8,6)	4,0 (6,6)
	Число точных реакций, %	72,3 (16,6)	77,3 (13,0)	79,0 (11,0)
	Число опережений, %	7,0 (2,6)	5,0 (3,5)	4,7 (2,9)
	Число запаздываний, %	20,7 (19,0)	18,7 (16,2)	16,3 (13,6)
	Энтропия Н, бит	2,7 (0,1)	2,7 (0,1)	2,8 (0,1)

Таким образом, на основании результатов применения метода нормированных оценок и анализа различий в действии ладастена на здоровых добровольцев с различным уровнем стресс-устойчивости показано, что для исследуемого препарата характерна специфика в проявлениях эффектов у стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых лиц. Очевидно, ладастен более эффективен у лиц с низкой стресс-устойчивостью, улучшая показатели большинства использованных в данном исследовании тестов, в то время как в у стресс-устойчивых добровольцев такой картины не наблюдалось. Полученные результаты соответствуют экспериментальным данным и свидетельствуют о ранее установленной важной роли индивидуально-типологических особенностей в проявлении активности ладастена.

Проведенные исследования позволяют заключить, что ладастен не вызывает негативных сдвигов психофизиологических показателей у здоровых добровольцев, обнаруживая положительное влияние при развитии утомления, что свидетельствует об отсутствии поведенческой токсичности.

Более выраженное действие ладастена на показатели умственной работоспособности стресс-неустойчивых добровольцев можно объяснить присутствующей в его фармакологическом спектре анксиолитической активностью, ослабляющей проявления эмоционально-стрессовой реакции, более выраженной у стресс-неустойчивых лиц при выполнении профессиональных задач.

ВЫВОДЫ

1. Ладастен (100 мг однократно) не обладает поведенческой токсичностью и дезорганизирующим действием в отношении здоровых людей.

2. При развитии утомления ладастен (100 мг однократно) оказывает позитивный эффект, восстанавливая уровень умственной работоспособности.

3. У лиц с низким уровнем стресс-устойчивости влияние однократной дозы ладастена (100 мг) на пока-

затели психофизиологических тестов является более выраженным, чем у стресс-устойчивых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. В. Вахитова, С. В. Сибиряк, Н. Н. Курчатова, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(6), 49 – 52 (2002).
2. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(4), 7 – 11 (2004).
3. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, В. А. Вахитов, С. Б. Середенин, *Мол. биол.*, № 2, 276 – 285 (2005).
4. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, С. Б. Середенин, *Докл. Академии наук*, **401**(5), 692 – 696 (2005).
5. К. М. Гуревич, *Психологическая диагностика*, Москва (1997).
6. *Интегральная оценка работоспособности при умственном и физическом труде*, Москва (1990).
7. А. Б. Леонова, *Психодиагностика функциональных состояний человека*, Москва (1994).
8. Т. Д. Лоскутова, *Физиол. ж. СССР им. И. М. Сеченова*, **XLI**(1), 3 – 12 (1975).
9. И. С. Морозов, Н. В. Климова, Т. Д. Карпова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(2), 2 – 6 (1999).
10. Г. Г. Незнамов, В. К. Бочкарев, С. А. Сюняков, С. А. Гришин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(4), 18 – 25 (2008).
11. В. И. Рождественская, *Индивидуальные различия работоспособности: Психофизиологическое исследование работоспособности в условиях монотонной деятельности*, Москва (1980).
12. С. Б. Середенин, А. Г. Мирамедова, *Бюл. экспер. биол.*, № 11, 529 – 531 (1999).
13. С. Б. Середенин, А. Г. Мирамедова, М. М. Козловская, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(3), 3 – 6 (1999).
14. С. Б. Середенин, М. А. Яркова, Б. А. Бадыштов и др., Пат. Российской Федерации № 2175229, *Бюл. изобретений*, № 30 27.10 (2001).
15. Л. Н. Собчик, *Методы психологической диагностики*, Вып. 1, “Стандартизованный многофакторный метод исследования личности”, Москва (1990).
16. С. А. Сюняков, С. А. Гришин, Е. С. Телешова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(4), 10 – 15 (2006).
17. М. В. Фролов, *Психофизиологическое исследование функционального состояния*, Москва (1993).
18. М. А. Яркова, М. В. Воронин, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 3 – 6 (2005).
19. M. Mikhailova, J. V. Vakhitova, R. S. Yamidanov, et al., *Neuropharmacology*, **53**(5), 601 – 608 (2007).

Поступила 24.09.08

EFFECT OF LADASTEN ON THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF HEALTHY VOLUNTEERS

N. G. Bogdan, N. V. Kolotilinskaya, M. Ya. Yarkova, S. A. Nadorov, B. A. Badyshov, and S. B. Seredenin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

The ability of the antiasthenic drug ladasten (single dose, 100 mg) to influence psychophysiological functions was evaluated in laboratory experiments with participation of healthy volunteers. It was established that ladasten does not exhibit behavioral toxicity and improves psychophysiological parameters in the state of mental fatigue. The drug effects were more pronounced in stress-labile individuals.

Key words: Ladasten, healthy volunteers, psychophysiological parameters, individual typological traits