

ОПЕРАТОРСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ (НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

И. С. Морозов¹, О. А. Вятлева², В. Г. Барчуков³, Ю. А. Саленко²

С целью совершенствования прогноза влияния адренергических лекарственных средств центрального действия на показатели психофизиологического состояния оператора и качество операторской деятельности изучены корреляции между изменениями психофизиологических показателей и ЭЭГ здоровых операторов-добровольцев при умеренном повышении и понижении активности центральных медиаторных систем с помощью йохимбина и пирроксана. Установлено выраженное разнонаправленное влияние этих препаратов (позитивное у йохимбина и негативное у пирроксана) на зрительную память, внимание и анализ зрительных сигналов, коррелирующее с разнонаправленными изменениями спектрально-когерентных характеристик ЭЭГ преимущественно в правом полушарии. Полученные результаты следует учитывать при разработке показаний и противопоказаний для назначения таких препаратов работающим операторам.

Ключевые слова: адренергические средства, операторская деятельность, ЭЭГ, йохимбин, изадрин, пирроксан, здоровые добровольцы, психофизиологические показатели

ВВЕДЕНИЕ

Адренергические препараты центрального действия широко используются для коррекции функционального состояния человека-оператора: адренопозитивные средства — в качестве психостимуляторов, улучшающих умственную и физическую работоспособность, адренонегативные — как оптимизаторы эмоционального статуса и уровня возбудимости мозга в стрессовых ситуациях. В обоих случаях при корректном применении указанных средств в соответствии с ситуацией наблюдаются их позитивные эффекты применительно к качеству операторской деятельности (ОД) [9]. Различия в эффектах веществ, противоположным образом влияющих на адренергическую медиацию, обусловлены их противоположным влиянием на функциональное состояние мозга, что отражается в изменениях электроэнцефалограммы (ЭЭГ), отдельные компоненты которой рассматриваются как маркеры активности центральных адренорецепторов [7]. Настоящее исследование посвящено дальнейшему изучению нейрофизиологических механизмов действия адренергических средств на ОД здорового человека, что необходимо для более точного прогноза характера влияния на ОД известных или вновь разрабатываемых лекарственных средств с установленным нейрохимическим спектром действия, в который входит адренергический компонент. С этой целью проведен анализ корреляционных отношений между изменения-

ми психофизиологических показателей и ЭЭГ операторов при умеренном повышении и понижении уровня активности центральных адренергических систем в результате приема терапевтических доз йохимбина и пирроксана.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев в возрасте 19–20 лет, составивших две группы по 10 человек. Испытуемые первой группы принимали внутрь однократно йохимбин, блокатор центральных и периферических α_2 -адренорецепторов, вызывающий в дозе 10 мг. в целом адренопозитивные эффекты [11], а также препарат сравнения β -адреномиметик изадрин [4], в дозе 10 мг.

Вторая группа испытуемых таким же образом принимала α -адреноблокатор пирроксан (30 мг), для которого характерны эффекты понижения активности адренергических механизмов [4]. Препараты принимали однократно в случайной последовательности с плацебо (интервал 2–3 суток). Использовалась контролируемая схема исследования. Через час после приема препарата или плацебо (для изадрина через 30 мин) испытуемые в течение часа в обычных условиях выполняли работу оператора по компьютерной программе «Капитан Немо» [5], после чего у них регистрировали ЭЭГ, определяли уровень динамического (амплитуда 6 мм) и статического (8 мм) тремора правой кисти [9], проводили оценку самочувствия, активности и настроения с помощью опросника САН [9].

Психофизиологическое состояние испытуемых оценивали по показателям модифицированных стандартных тестов, включенных в структуру моделируемой операторской деятельности [5], в процессе которой измеряли следующие параметры: время простой и сложной (реакция выбора) сенсомоторной реакции на зрительный стимул, точность реакции на движущийся объект; объем, устойчивость и распределение внимания; объем кратковременной зрительной памяти и качество операторской деятельности (интегральная оценка). Затем у испытуемых в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 90 с регистрировали ЭЭГ. Запись проводили монополярным способом в шести отведениях (СЗ, С4, РЗ, Р4, О1, О2 по системе «10–20») относительно ипсилатеральных ушных

¹ НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

² 32 Центральный Военно-морской клинический госпиталь, Московская обл., 143990, Железнодорожный, п/о Купавна.

³ Медицинская служба ВМФ.

электродов с помощью электроэнцефалографа фирмы Nihon Kohden (Япония). Спектрально-когерентный анализ ЭЭГ осуществляли с помощью Фурье-преобразования автокорреляционной функции для 5-секундных эпох записи (частота опроса 100 Гц). Вычисляли относительную мощность (ОМ) ЭЭГ в 8 (0,5 – 3,5 Гц), θ (3,5 – 7,5 Гц), α (7,5 – 13 Гц), β_1 (13 – 20 Гц) и β_2 (20 – 30 Гц) диапазонах, средний уровень когерентности

Таблица 1. Влияние плацебо и исследуемых препаратов на показатели самооценки состояния операторов и параметры их психофизиологического статуса ($M \pm \sigma$)

Показатель	Плацебо Йохимбин Изадрин	Плацебо Пирроксан
Самочувствие (баллы)	5,46 $\pm$ 1,03 5,32 $\pm$ 1,04 (5,24 $\pm$ 1,30)	4,33 $\pm$ 1,23 4,60 $\pm$ 1,05
Активность (баллы)	5,00 $\pm$ 0,88 4,76 $\pm$ 0,95 (4,77 $\pm$ 1,14)	4,04 $\pm$ 0,92 4,30 $\pm$ 0,73
Настроение (баллы)	5,58 $\pm$ 0,82 5,38 $\pm$ 0,53 (5,47 $\pm$ 0,93)	4,97 $\pm$ 0,94 4,82 $\pm$ 1,01
Время простой двигательной реакции на зрительный стимул (мс)	246 $\pm$ 29 249 $\pm$ 21 (260 $\pm$ 33)	252 $\pm$ 27 254 $\pm$ 31
Время реакции выбора зрительного стимула (мс)	414 $\pm$ 43 381 $\pm$ 45* (430 $\pm$ 56)	408 $\pm$ 57 392 $\pm$ 47
Абсолютное отклонение от цели в реакции на движущийся объект (у.е.)	3,28 $\pm$ 5,08 2,84 $\pm$ 2,21 (2,17 $\pm$ 1,34)	1,88 $\pm$ 0,71 1,97 $\pm$ 0,88
Время выполнения теста на объем внимания (с)	24,1 $\pm$ 4,9 25,0 $\pm$ 6,1 (25,4 $\pm$ 5,6)	23,8 $\pm$ 4,8 24,8 $\pm$ 6,8
Время выполнения теста на устойчивость внимания (с)	26,9 $\pm$ 4,1 27,6 $\pm$ 6,4 (29,3 $\pm$ 9,2)	26,5 $\pm$ 5,6 27,8 $\pm$ 6,6
Время простой двигательной реакции при распределении внимания (мс)	359 $\pm$ 49 375 $\pm$ 52 (369 $\pm$ 58)	374 $\pm$ 67 437 $\pm$ 97*
Объем кратковременной зрительной памяти (бит)	6,52 $\pm$ 1,84 7,08 $\pm$ 0,63 (7,00 $\pm$ 0,68)	7,32 $\pm$ 0,62 6,96 $\pm$ 1,01*
Интегральный показатель качества деятельности (баллы)	410 $\pm$ 81 402 $\pm$ 70 (390 $\pm$ 68)	426 $\pm$ 64 412 $\pm$ 77
Уровень статического тремора (количество касаний за 10 с)	5,8 $\pm$ 3,2 8,0 $\pm$ 5,2 (11,2 $\pm$ 6,9)#	7,2 $\pm$ 5,2 12,2 $\pm$ 10,9
Уровень динамического тремора (количество касаний за 15 с)	85,9 $\pm$ 17,7 94,1 $\pm$ 28,3 (83,0 $\pm$ 19,6)	82,9 $\pm$ 24,0 83,2 $\pm$ 23,8

Примечание. Значимое отличие от плацебо: * — при $p < 0,05$, # — при $0,05 < p < 0,1$. Сверху значения показателя для плацебо, затем йохимбина, изадрина.

(Ког) ЭЭГ, а также максимальный, средний уровень и частоту максимальной когерентности в α -диапазоне для 9 пар отведений (О1 – Р3; О2 – Р4; Р3 – С3; Р4 – С4; О1 – С3; О2 – С4; О1 – О2; Р3 – Р4; С3 – С4). С помощью узкополосного (0,4 Гц) спектрального анализа [1] определяли также ЭЭГ-профиль действия препарата в правой затылочной зоне коры, выявляющий частотные составляющие ЭЭГ, мощность которых значительно ($p < 0,05$) изменяется после приема препарата по сравнению с плацебо.

Для статистического анализа данных ЭЭГ и ОД использовали критерии Вилкоксона и Стьюдента для попарно сопряженных вариантов. Определяли также уровень корреляции между изменениями показателей ОД и широкополосного спектра ЭЭГ (ОМ ритмов, Ког в α -диапазоне) после приема препарата относительно плацебо. Указанные изменения вычисляли в процентах по формуле $(\text{Пр} - \text{Пл}) / \text{Пл} \times 100$, где Пр — значение показателя после приема препарата, Пл — его значение после приема плацебо.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлено влияние плацебо, йохимбина, пирроксана и изадрина на показатели самооценки состояния испытуемых и параметры их психофизиологического статуса. Из табл. 1 видно, что после приема препаратов оценка испытуемыми своего состояния (по сравнению с действием плацебо) практически не изменялась. При этом после приема йохимбина существенно ($p = 0,037$) уменьшалось время реакции выбора зрительного сигнала, что свидетельствует об улучшении функционального состояния систем формирования элементарных операционных компонентов ОД (анализ зрительной информации). Однако прием препарата способствовал также некоторому (незначительному) усилению статического тремора, что свидетельствует о его отрицательном действии на способность операторов к воспроизведению точных двигательных навыков (моторные компоненты ОД). Этот эффект йохимбина, возможно, связан с его влиянием на периферические адренорецепторы, т.к. сходное, но более выраженное действие на тремор в той же группе испытуемых оказывает прием изадрина. Под влиянием пирроксана значительно возрастало время реакции на зрительный стимул в условиях распределения внимания ($p = 0,028$) и снижался объем кратковременной зрительной памяти ($p = 0,033$), что свидетельствует об отрицательном действии препарата на процессы восприятия и хранения зрительной информации. На общий результат (качество) ОД исследованные препараты существенного влияния не оказывали.

ЭЭГ исследование выявило противоположное по характеру действие йохимбина и пирроксана на биоэлектрическую активность мозга. После приема йохимбина в узкополосном спектре ЭЭГ правой затылочной зоны в сравнении с плацебо достоверно возрастала ОМ быстрых α -(12,4 Гц) и β -(20 – 27 Гц) волн, что указывает на активирующий ЭЭГ-эффект препарата. Эти изменения характерны для йохимбина [11] и сходны с ЭЭГ-эффектами психостимулятора сиднокарба [7]. Пирроксан вызывал тормозные изменения в широкополосном спектре ЭЭГ в виде уменьшения доли быстрых волн при усилении медленных. Значимые изме-

нения ОМ ритмов ($p < 0,05$) при этом наблюдались в правой теменной и левой затылочной зоне. В первой в сравнении с плацебо была снижена ОМ α -волн ($54,7 \pm 14,0$ % и $58,1 \pm 11,1$ % соответственно) и повышена ОМ δ -волн ($27,6 \pm 10,5$ % и $21,6 \pm 5,1$ %), в левой затылочной зоне была снижена ОМ α -диапазона ($57,0 \pm 16,6$ % и $58,5 \pm 15,8$ %) и увеличена ОМ θ -волн ($11,8 \pm 6,1$ % и $10,7 \pm 5,4$ %). По влиянию на ЭЭГ пирроксан напоминает другие адrenomегативные средства с центральным действием, в частности, пропранолол, который также усиливает θ -активность [7]. Как показал анализ когерентности, исследованные препараты существенно не влияют на ее средние значения, отражающие общий уровень внутримозговых связей или тонус коры [8]. В то же время оба препарата значительно изменяют показатели Ког в α -диапазоне, который играет ведущую роль в фазовой модуляции возбудимости анализаторов в процессе активной деятельности человека по обработке информации [2]. В табл. 2 представлено влияние исследованных препаратов на уровень когерентности в α -диапазоне ЭЭГ: Ког α -волн под влиянием препаратов изменяется исключительно внутри правого полушария, причем характер и топография ее изменения различны. Йохимбин повышает максимальный и средний уровень Ког между центральной и затылочной зонами коры, т.е. способствует усилению "сонастроенности" между зрительным и моторным анализаторами. Пирроксан снижает максимальный и средний уровень Ког между затылочной и теменной зонами, т.е. ослабляет их взаимодействие. Изадрин действует подобно йохимбину, но, в отличие от обоих препаратов центрального действия, его влияние ограничено лишь максимальным уровнем Ког. При этом препараты существенно не изменяют межполушарную когерентность и максимальную частоту когерентности в α -диапазоне.

Анализ корреляций между описанными выше изменениями показателей ОД и ЭЭГ показал, что положительное влияние йохимбина на ОД тесно связано с его активизирующим ЭЭГ-эффектом: ускорение реакции выбора коррелирует с увеличением ОМ β_1 -волн в правой затылочной зоне ($r = 0,855$; $p < 0,05$). Ухудшение показателей ОД под действием пирроксана связано, главным образом, с его тормозным влиянием на ЭЭГ. Так, снижение объема зрительной памяти коррелирует с изменениями в θ -диапазоне — с увеличением его ОМ во всех исследованных зонах правого полушария (r от 0,875 в затылочной до 0,922 в центральной и теменной; $p < 0,01$) и в теменной

зоне левого ($r = 0,864$; $p < 0,01$). Снижение способности к распределению внимания при этом слабо коррелирует с увеличением ОМ β_2 -волн в правой затылочной зоне ($r = 0,789$; $p < 0,05$), не характерным для препарата.

Полученные результаты выявляют преимущественное влияние адренергических препаратов центрального действия на процессы обработки зрительной информации: память, внимание и анализ сигналов (реакция выбора). Противоположный эффект йохимбина и пирроксана на эти процессы, как показывает корреляционный анализ, тесно связан с их противоположным влиянием на функциональное состояние правого полушария и особенно его задних отделов (затылочной и теменной зон), ключевая роль которых в организации зрительного внимания и памяти [6], а также в формировании реакции выбора зрительного сигнала [3] хорошо известна. Несмотря на отсутствие значимых корреляций между сдвигами показателей ОД и когерентности можно отметить характерные соответствия между ними. Так, ускорение реакции выбора под действием йохимбина сочетается с повышением ЭЭГ-взаимодействия между зрительной и моторной зонами правого полушария, а ухудшению показателей зрительной памяти и зрительного внимания после приема пирроксана соответствует ослабление ЭЭГ-взаимодействия между его ассоциативной (теменной) и зрительной зонами.

Избирательное влияние препаратов разнонаправленного действия на нейрональные взаимодействия внутри правого полушария, вероятно, связано с асимметричным распределением адренергической медиаторной системы в полушариях мозга, в частности, ее большей представленностью в правом полушарии [12]

Таблица 2. Значения внутриполушарной когерентности в α -диапазоне после приема йохимбина (Йх), изадрина (Из), пирроксана (Пр) и плацебо (Пл) ($M \pm \sigma$)

Зона коры	Препарат	Левое полушарие		Правое полушарие	
		K_m	K_{cp}	K_m	K_{cp}
О — Р	Йх	$0,78 \pm 0,13$	$0,56 \pm 0,11$	$0,85 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,09$
	Из	$0,80 \pm 0,11$	$0,48 \pm 0,20$	$0,83 \pm 0,10$	$0,53 \pm 0,21$
	Пл	$0,80 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,10$	$0,79 \pm 0,12$	$0,57 \pm 0,09$
	Пр	$0,65 \pm 0,16$	$0,30 \pm 0,21$	$0,59 \pm 0,29^*$	$0,35 \pm 0,19^*$
	Пл	$0,69 \pm 0,16$	$0,38 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,17$	$0,44 \pm 0,19$
Р — С	Йх	$0,68 \pm 0,15$	$0,48 \pm 0,16$	$0,67 \pm 0,10$	$0,47 \pm 0,12$
	Из	$0,76 \pm 0,11$	$0,48 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,09^*$	$0,46 \pm 0,17$
	Пл	$0,72 \pm 0,10$	$0,49 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,13$
	Пр	$0,62 \pm 0,19$	$0,35 \pm 0,19$	$0,57 \pm 0,28$	$0,36 \pm 0,18$
	Пл	$0,65 \pm 0,16$	$0,37 \pm 0,20$	$0,60 \pm 0,30$	$0,39 \pm 0,22$
О — С	Йх	$0,39 \pm 0,18$	$0,19 \pm 0,11$	$0,46 \pm 0,14^*$	$0,19 \pm 0,07^*$
	Из	$0,47 \pm 0,18$	$0,20 \pm 0,12$	$0,48 \pm 0,17^*$	$0,19 \pm 0,11$
	Пл	$0,42 \pm 0,20$	$0,19 \pm 0,12$	$0,33 \pm 0,17$	$0,14 \pm 0,08$
	Пр	$0,31 \pm 0,07$	$0,09 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,12$	$0,10 \pm 0,05$
	Пл	$0,35 \pm 0,16$	$0,11 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,21$	$0,13 \pm 0,07$

Примечание: K_m — максимальный, K_{cp} — средний уровень когерентности; С — центральная, Р — теменная, О — затылочная зона коры; * — значимое отличие от плацебо ($p < 0,05$).

при наибольшей плотности адренорецепторов в задних отделах коры [10]. Фармакологическое воздействие на β_2 - или α_1 -адренорецепторы, как считают, отражается соответственно в изменениях мощности β - или θ - и α -диапазонов ЭЭГ [7]. Настоящее исследование показывает, что именно эти диапазоны ЭЭГ наиболее "чувствительны" к препаратам разнонаправленного действия и именно эти частоты (в частности, β - и θ -ритмы) наиболее тесно связаны с изменениями психологических показателей при адренергическом воздействии. Учитывая выраженное периферическое действие исследованных препаратов, нельзя исключить и рефлекторную природу наблюдаемых ЭЭГ-проявлений в результате изменений мозгового кровотока, а также афферентации из собственных рефлексогенных зон сердечно-сосудистой системы. Об этом свидетельствует сходство в ЭЭГ-эффектах йохимбина и периферического адреномиметика изадрина. Согласно данным, полученным нами на той же группе испытуемых, в узкополосном спектре ЭЭГ изадрина, как и йохимбин, повышает мощность β_2 -волн, хотя и в более узком диапазоне частот (22 Гц), причем этот высокочастотный компонент β -ритма по данным корреляционного анализа не связан с изменениями психологических показателей как в случае йохимбина, так и в случае изадрина.

Приведенные модельные характеристики веществ, действующих на центральные адренергические медиаторные системы, позволяют прогнозировать влияние вновь создаваемых лекарственных средств с аналогичным механизмом действия на показатели психофизиологического состояния человека и качество его операторской деятельности. Это следует учитывать при разработке показаний и противопоказаний для назначения таких препаратов работающим операторам.

ВЫВОДЫ

1. α_2 -Адреноблокатор йохимбин, для которого характерны в основном эффекты стимуляции адренергических механизмов, вызывает ускорение реакции выбора зрительного сигнала, сопровождающееся активацией ЭЭГ и повышением уровня когерентности α -волн внутри правого полушария.

2. α -Адреноблокатор пирроксан ухудшает распределение зрительного внимания и уменьшает объем кратковременной зрительной памяти, что сопровождается изменениями ЭЭГ тормозного характера и снижением уровня когерентности α -волн внутри правого полушария.

3. Характерные для адренергических препаратов психофизиологические сдвиги связаны с изменениями тех ритмов ЭЭГ, которые рассматриваются в качестве маркеров активности центральных адренорецепторов.

4. Анализ корреляций между изменениями психофизиологических и ЭЭГ-показателей выявляет ведущую роль правого полушария и, особенно, его задних отделов, в реализации эффектов адренергических веществ на процессы зрительного внимания и памяти, а также анализа зрительной информации.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. К. Бочкарев, Т. В. Серебрякова, *Ж. невропат. и психiatr.*, № 10, 73 – 77 (1991).
2. Н. Н. Данилова, *Психофизиологическая диагностика функциональных состояний*, МГУ, Москва (1992).
3. Т. В. Кузьмина, А. Д. Владимиров, *Психофизиологические закономерности восприятия и памяти*. Наука. Москва (1985), сс. 190 – 203.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*. Вильноск (1994).
5. И. С. Морозов, Е. Н. Жирнов, Г. К. Епишкин и др., *Функциональное состояние человека и методы его исследования*. Наука, Москва (1992), сс. 3 – 8.
6. *Нейрофизиологические механизмы внимания*. МГУ. Москва (1979).
7. С. В. Панюшкина, Н. С. Курова, В. К. Бочкарев и др., *Журн. В. Н. Д.*, № 1, 37 – 43 (1992).
8. В. С. Русинов, О. М. Гриндель, *Журн. В. Н. Д.*, № 3, 552 – 561 (1975).
9. *Сохранение работоспособности плавающего состава Военно-Морского Флота*, В. В. Жеглова, И. А. Сапова, В. С. Щеголева (ред.), Военное изд., Москва (1990).
10. F. E. Bloom, *Neurobiol. Neurocortex*, P. Rakich, W. Singer Chichester (eds.) (1988), pp. 407 – 421.
11. P. Etevenson, B. Pidoux, P. Peron-Magnan, et al., *EEG in Drug Research*, Herrmann W. H. (ed.) (1982), pp. 541 – 553.
12. P. Flor-Henry, *Acta neurol. scand.*, № 10, 75 – 89 (1986).

Поступила 24.02.2000

OPERATOR PERFORMANCE ON THE BACKGROUND OF CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE CENTRAL ADRENERGIC SYSTEM (A NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY)

I. S. Morozov¹, O. A. Vyatleva², V. G. Barchukov³, and Ya. A. Salenko²

¹ Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

² Central Navy Clinical Hospital, p/o Kupavna, Zheleznodorozhnyi, Moscow oblast, 143990 Russia

³ Navy Medical Department, Ministry of Defense, Moscow, Russia

With a view to increasing the quality of prognosis of the effect of central adrenergic drugs upon the operator psychophysiological state and performance, we studied correlations between changes in the psychophysiological performance parameters and the spectral-coherent EEG characteristics in a group of 20 healthy volunteers after moderate enhancement or reduction of the central adrenergic system activity by yohimbine and pyroxan. The two drugs produced a marked opposite influence (positive for yohimbine and negative for pyroxan) upon the visual memory, attention, and visual signal analysis, which was correlated with opposing changes in the EEG characteristics, predominantly in the right hemisphere. This result must be taken into account in determining indications and contraindications for the particular drug administration to working operators.