

ВЛИЯНИЕ ТОФИЗОПАМА И НАСТОЙКИ ПУСТЫРНИКА НА ЦВЕТОВОСПРИЯТИЕ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

К. Б. Ованесов¹

Повышение уровня тревожности сопровождается ограничением цветовоспринимающей функции сетчатки глаза у молодых людей. После хронического использования тофизопама и настойки пустырника у тревожных субъектов показано значимое улучшение цветоразличительной функции сетчатки по четырем исследованным цветам. Предполагается связь улучшения способности к различению цветов глазом человека с вмешательством анксиолитика в ГАМК-ергические процессы как в головном мозге, так и непосредственно в сетчатке.

Ключевые слова: тофизопам, настойка пустырника, сетчатка, кампиметрия, цветоразличение

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно механизм действия психофармакологических препаратов связывают с влиянием веществ на функцию мозговых образований. Однако в последние годы появились сведения о том, что в происхождении психотропных свойств могут участвовать и некоторые периферические структуры [2, 4]. С учетом такого подхода интересным представляется изучение связи специфической активности анксиолитиков бензодиазепинового ряда с изменением функции зрительного аппарата. Предполагать возможность его вовлечения в фармакологический ответ позволяет тот факт, что сетчатка содержит широкий набор нейромедиаторных систем, присущих мозговой ткани [5].

В настоящей работе оценивали влияние бензодиазепинового анксиолитика тофизопама (грандаксина) на пороги цветовосприятия клинически здоровых молодых людей, обладавших исходно повышенной тревожностью, в сравнении с активностью седативного растительного препарата (настойка пустырника). Одновременно сделана попытка установить зависимость между подобным действием веществ и их специфическими противотревожными свойствами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в тестированиях принимало участие 38 человек. Основная часть исследований выполнена на 26 соматически здоровых молодых (в возрасте 19 – 23 лет) добровольцах обоего пола, у которых по данным предварительного тестирования была обнаружена повышенная тревожность и которым по рекомендации поликлинического врача показано назначение противотревожных средств. Еще 12 человек составили контрольную группу, которая формировалась из добровольцев с низким уровнем тревожности. Для выявления эмоциональной реактивности использована гос-

питальная шкала опросника HADS [15], позволяющая при повторных определениях в динамике оценивать у людей чувство напряженности и тревоги. Затем у всех испытуемых кампиметрическим методом регистрировали состояние зрительной функции.

Для этой цели использовали программный компьютерный комплекс “Окуляр” [7], позволяющий в автоматизированном режиме определять пороги восприятия стимулов четырех цветов — красного, зеленого, синего и белого (ахроматические). Реализация программы посредством цветового дисплея компьютера давала возможность определять указанные параметры в макулярной области сетчатки (0 – 5°) и на её периферии (5 – 21°). Детали исследования описаны ранее [6].

После оценки эмоционального состояния и функции зрительного аппарата “тревожные” испытуемые были разделены на 3 группы. Представители первой (9 человек), обладавшие по опроснику более высокой тревогой, получали тофизопам (0,025 дважды в сутки, на протяжении 10 дней), во второй (10 человек, преимущественно с субклинической тревожностью) назначали настойку пустырника (30 капель трижды в день, 10 дней). В третьей (7 человек с субклинической тревогой), а также в контрольной группе испытуемых без эмоциональных нарушений (12 человек) слепым методом применяли плацебо. Состояние зрительной функции и уровень тревожности оценивали после однократного и хронического введения веществ. Спустя месяц после прекращения приемов проводили дополнительное тестирование для выяснения устойчивости фармакологического эффекта.

Исследование выполняли в зимний месяц (декабрь) в одно и то же время суток (с 13 до 16 ч). Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние веществ на уровень тревожности. Как установлено, длительное применение тофизопама сопровождалось ослаблением чувства тревоги у всех ис-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355024, ул. Мира, 310.

Таблица 1. Цветоразличительная функция сетчатки глаза у здоровых добровольцев и лиц с повышенной тревожностью (в среднем по всему полю зрения), $M \pm m$

Цвет стимула	Здоровые испытуемые	Лица с субклинической тревожностью	Лица с клинической тревогой
Синий	5,977 ± 0,213	7,985 ± 0,165	9,186 ± 0,794**
Зеленый	10,524 ± 0,443	8,645 ± 0,194	9,350 ± 0,232
Красный	13,041 ± 1,522	14,400 ± 0,325	15,547 ± 1,039*
Ахроматический	5,812 ± 0,162	6,390 ± 0,218	6,853 ± 0,509*

Примечание. Представлены абсолютные величины порогов яркостной чувствительности каждого из исследованных цветов в среднем по группе испытуемых (в условных единицах яркости монитора) по всему полю зрения. Статистически значимый сдвиг в сравнении с результатами у здоровых испытуемых при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

пытуемых (в среднем с $11,1 \pm 0,42$ до $7,7 \pm 0,46$ баллов). Тревожность оставалась пониженной и через месяц после окончания приема анксиолитика, причем подобный сдвиг сохранял статистически значимый вид.

Настойка пустырника также давала четкий противотревожный эффект, отличавшийся некоторыми особенностями. Хотя средняя величина показателя тревоги до использования препарата была несколько меньше, чем в 1-й группе с тофизопамом, пустырником она менялась слабее ($10,9 \pm 0,7$ до $7,9 \pm 0,45$ баллов после приема). К тому же после месячного перерыва его эффект отсутствовал. При повторном использовании плацебо происходило незначительное ограничение тревожности, но такой сдвиг оставался лишь на уровне тенденции и мог определяться некоторой адаптацией испытуемых к предъявляемым вопросам.

Влияние тофизопама и настойки пустырника на зрительную функцию. Согласно полученным результатам, в спокойном состоянии здоровые испытуемые достаточно индивидуально реагировали на стимулы разного цвета, однако прослеживались и некоторые общие тенденции. Судя по величине порогов цветовой чувствительности, все испытуемые лучше воспринимали синие и ахроматические стимулы. Пороги по этим цветам были минимальными (приблизительно 5 – 7 у.е.я. монитора в центре и 8 – 10 у.е.я. на периферии). Несколько хуже воспринимались стимулы зеленого цвета (10 – 12 у.е.я. в центре и 12 – 16 у.е.я. на периферии). Особенно высокие значения порогов получены для стимулов красного цвета (12 – 14 у.е.я. в центре и 16 – 20 у.е.я. на периферии). Применение плацебо мало сказывалось на работе сетчатки здорового человека.

Изменения эмоционального статуса существенно отражалось на цветовой чувствительности. Тревожные субъекты, как правило, хуже здоровых людей реагировали на стимулы разного цвета. Имело место прогрессивное нарастание абсолютной величины порогов яркостной чувствительности по мере увеличения тревожности. Если оценивать каждый из исследованных цветов в отдельности, то можно констатировать, что красные стимулы воспринимались при субклинической тревоге хуже на 10 %, а при клинически выра-

женной — на 17 %, синие, соответственно на 33 и 55 %, ахроматические — на 10 и 19 %. Все указанные сдвиги носили достоверный характер. Что касается стимулов зеленого цвета, то чувствительность к ним практически не страдала (табл. 1). Использование плацебо тревожными субъектами практически не влияло на их цветочувствительность, что свидетельствует об устойчивом характере выявленных нарушений.

Тофизопам при однократном приеме слабо влиял на цветовосприятие. Показатели чувствительности ко всем четырем цветам оставались на уровне исходных значений. Заметнее менялись ретинальные функции после хронического применения анксиолитика. Если оценивать цветовосприятие в целом по всему полю зрения, то можно констатировать его статистически значимое улучшение (табл. 2). Пороги чувствительности по всем цветам достоверно снижались, хотя степень сдвига была не очень выраженной (от 8 до 11 %). Этим изменениям сопутствовало выраженное ограничение уровня тревожности в целом по группе испытуемых.

Хронический прием тофизопама мало сказывался на функции макулярной области, где значения практически повторяли исходные. Лишь стимулы зеленого цвета воспринимались достоверно лучше, чем до начала применения препарата, хотя изначально тревожные субъекты реагировали на этот цвет, в отличие от всех остальных, даже несколько лучше, чем здоровые испытуемые. Зато функциональная активность периферических ретинальных элементов оказывалась заметно выше, чем при исходных определениях и все эти отличия были достоверны.

Таким образом, тофизопам при длительном использовании повышал способность сетчатки воспринимать стимулы разного цвета, в основном за счет улучшения функции ее периферических отделов.

Действие настойки пустырника несколько отличалось от эффекта анксиолитика. Уже однократный прием седативного средства способствовал достоверному улучшению цветовоспринимающих свойств сетчатки, а длительное использование препарата приводило к еще большему снижению порогов восприятия стимулов разного цвета (табл. 2). Одновременно падала тревожность в целом по группе испытуемых.

Таблица 2. Влияние тофизопама и настойки пустырника на показатели цветоразличительной функции сетчатки глаза у лиц с повышенной тревожностью (в среднем по всему полю зрения), $M \pm m$

Цвет стимула	I	II	III
<i>Тофизопам</i>			
Синий	9,186 ± 0,248	9,144 ± 0,486	8,317 ± 0,476*
Зеленый	9,35 ± 0,224	9,283 ± 0,42	8,344 ± 0,46*
Красный	15,547 ± 0,363	15,489 ± 0,607	14,369 ± 0,982*
Белый (ахроматический)	6,853 ± 0,171	6,792 ± 0,333	6,253 ± 0,37*
<i>Настойка пустырника</i>			
Синий	7,985 ± 0,165	7,445 ± 0,152*	6,800 ± 0,199**
Зеленый	8,645 ± 0,194	8,075 ± 0,202*	7,417 ± 0,228**
Красный	14,140 ± 0,325	12,995 ± 0,386*	11,778 ± 0,465**
Белый (ахроматический)	6,390 ± 0,218	5,795 ± 0,128**	5,272 ± 0,132**

Примечание. I — исходное определение; II — результаты после однократного и III — после хронического приема препаратов. Статистически значимый сдвиг в сравнении с результатами первого определения при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Оценка ретиальной активности спустя месяц после окончания применения тофизопама показала, что его эффект сохранялся в полной мере, несмотря на некоторый рост уровня тревожности в целом по группе. И вновь можно констатировать, что данное улучшение в наибольшей степени относится к периферическим отделам сетчатки. В отличие от тофизопама, действие пустырника спустя месяц после завершения приемов, не выявлялось.

Обобщая полученные факты, можно заключить, что анксиолитик бензодиазепинового ряда тофизопам при длительном применении улучшал способность сетчатки воспринимать стимулы разных цветов, в основном за счет улучшения функции периферических ретиальных структур и данный эффект сохранялся в течение месяца. Седативный препарат настойка пустырника позитивно действовал на все отделы сетчатки, однако эффект оказывался нестойким и практически нивелировался в течение месяца.

Если вопрос о происхождении специфической активности противотревожных средств изучен достаточно полно [1], то каково происхождение вызываемых ими изменений зрительной функции и как это связано со способностью веществ подавлять тревогу — остается пока неясным. Для лекарственного вмешательства в деятельность зрительного аппарата существует, по-видимому, несколько путей.

Прежде всего, нельзя исключить вероятность непосредственного влияния веществ на активность клеточных элементов самой сетчатки, которая среди прочего регулируется через ГАМК и ГАМК — бензодиазепиновые рецепторные комплексы [3, 5, 13]. По современным сведениям, роль ГАМК сводится к ограничению работы дофаминергических нейронов и повышению светочувствительности. Кроме того, медиатор обеспечивает двусторонние связи колбочкового аппарата сетчатки с горизонтальными и амакриновыми клетками, что необходимо для нормального цветовосприятия [9], а также с светочувствительными биполярами [14]. Подобные сведения дают возможность предположить,

что эффект тофизопама отчасти реализуется через изменения в работе сетчатки.

Вместе с тем допустима лекарственная модуляция деятельности центральных отделов зрительного анализатора и, в частности, его кортикального представительства. Кстати, на этом уровне может, по-видимому, реализоваться один из механизмов сопряжения эмоционального состояния и зрительного восприятия. Как установлено, анксиолитики меняют амплитудные характеристики вызванных зрительных потенциалов в затылочной области коры у людей [11]. Между тем формирование тревожности заметным образом отражается на её электрической активности и региональном мозговом кровотоке [10, 12].

Наконец, нельзя исключить и вторичную природу изменений зрительной функции после введения успокаивающих средств. Первично оказывая нормализующее воздействие на эмоциональные структуры мозга, они способны ослаблять их дезорганизующее влияние на работу не только центральных, но и периферических отделов зрительного анализатора. В последнем случае перестройка деятельности сетчатки может происходить через идентифицированные церебро-ретиальные проекции [8].

Впрочем, независимо от природы фармакологических сдвигов, связь противотревожного эффекта психотропных средств с изменением зрительной функции представляется очевидной. Данное обстоятельство побуждает ставить вопрос о целесообразности количественной регистрации светочувствительности сетчатки глаза для всесторонней характеристики как психоэмоционального состояния “тревожных” субъектов, так и фармакодинамики анксиолитиков.

ВЫВОДЫ

1. У лиц с повышенной тревожностью обнаружена пониженная способность сетчатки глаза к цветовосприятию. Это ухудшение было тем выраженнее, чем тяжелее исходные эмоциональные расстройства.

2. Бензодиазепиновый анксиолитик тофизопам и седативный препарат настойка пустырника, нормализуя эмоциональное состояние испытуемых, повышали ретинальную чувствительность. Эффект тофизопама отличался большей стабильностью во времени, сохраняясь месяц после прекращения его приемов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Анксиолитические средства*, Ставрополь (2001).
2. Э. Б. Арушанян, Г. К. Боровкова, *Пробл. эндокринолог.*, **34**(4), 81 – 88 (1988).
3. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(4), 76 – 82 (1997).
4. Э. Б. Арушанян, К. С. Эльбекьян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(3), 65 – 70 (1995)
5. А. Л. Бызов, *Клиническая физиология зрения*, Москва, АО “Русомед” (1993), сс. 12 – 26.
6. К. Б. Ованесов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(6), 17 – 19 (1998).
7. А. М. Шамшинова, Л. И. Нестерюк, С. Н. Ендриховский и др., *Вестн. офтальмол.*, **111**(2), 24 – 28 (1995).
8. J. C. Besharse, *Progress in Retinal Res., Oxford: Pergamon Press. I*, 82 – 93 (1982).
9. D. A. Burkhard, *Vis. Neurosci.*, **10**(6), 981 – 989 (1993).
10. M. Fredrikson, H. Fischer, and G. Wik, *J. Clin. Psychiat.*, **58**(16) Suppl., 16 – 21 (1997)
11. J. J. Kulikowski, F. F. McGlone, and K. Kronka, *Psychopharmacol.*, **84**(1), 154 – 164 (1984).
12. A. M. Weinstein, *Biol. Psychiatr.*, **37**(12), 847 – 858 (1995).
13. S. Yazulla, *Progress in Retinal Res., Oxford: Pergamon Press. I* – 52 (1986).
14. D. G. Zhang, and X. L. Yang, *Brain Res.*, **792**(2), 319 – 323 (1998)
15. A. S. Zigmond and R. P. Snaith, *Acta Psychiatr. Scand.*, **67**, 361 – 370 (1983).

Поступила 12.07.04

THE EFFECT OF TOFISOPAM AND TINCTURA LEONURI ON THE COLOR-DISCRIMINATION FUNCTION IN YOUNG HUMANS

K. B. Ovanesov

Pharmacology Department, State Medical Academy, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Mira 310, Stavropol, 355024 Russia

Enhanced anxiety state is accompanied by limitation of the color-discrimination function of retina in young humans. Chronic administration of tofisopam (grandaxin) or tinctura leonuri decreased anxiety and significantly improved the color discrimination function of retina with respect to all four colors studied. It is suggested that this improvement is related to the drug action upon the GABAergic processes both in the retina and in the related cerebral structures.