

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### РОЛЬ СУТОЧНОГО ПЕРИОДИЗМА В ДЕЙСТВИИ ПСИХОМОТОРНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

Э. Б. Арушанян<sup>1</sup>

В обзоре суммированы сведения о происхождении хронотропных свойств стимуляторов психических процессов. Рассмотрены механизмы, лежащие в основе их способности сдвигать нормальное соотношение в цикле покой- активность в пользу фазы бодрствования, а также зависимость лекарственного эффекта от суточных колебаний фармакокинетики веществ.

**Ключевые слова:** психостимуляторы, циркадианный ритм, хронокинетика

Как свидетельствуют достижения современной хронофармакологии, учет суточного периодизма порой оказывается важным для понимания природы специфической активности психотропных средств различных классов. И в первую очередь это, естественно, должно относиться к стимуляторам психических процессов, способным вмешиваться в базальный цикл сон – бодрствование.

Известно, что хронофармакологический подход предполагает решение двух близких, но не тождественных проблем: определение влияния лекарственных веществ на течение биологических ритмов разного периода и оценку флюктуаций самого фармакологического ответа в зависимости от естественных биоритмов [5]. В приложении к психомоторным стимуляторам обе проблемы активно разрабатывались еще в 60 – 80-е годы минувшего века, учитывая наличие у них очевидной хронотропной активности, которая служит составной частью специфического действия веществ. За последнее время в связи с успехами хронобиологии накопилось значительное число новых фактов, позволяющих пересмотреть и дополнить прошлые представления о циркадианной хронофармакологии психостимуляторов. С прикладных позиций вернуться к данному вопросу побуждает и прогрессирующий рост случаев хронической интоксикации кофеином в роли пищевой добавки и фенаминоподобных веществ в роли наркотиков. Злоупотребление подобными средствами в первую очередь сказывается на качестве состояний сна и бодрствования у людей.

**Влияние психостимуляторов на суточный периодизм.** В опытах преимущественно на крысах показана способность фенамина, метамфенами, кокаина и других стимуляторов центральной моноаминергической передачи при регулярном использовании дезорганизовать циркадианные ритмы различных физиологиче-

ских показателей. Легче и устойчивее всего меняется суточная кривая локомоции, учитывая хорошо известное влияние фенаминоподобных средств на двигательную сферу. При этом отмечают усиление активности, обычно пониженной в светлый период суток, учащение спонтанных движений в утренние и дневные часы. В случае содержания животных в условиях фиксированного светового режима показан быстрый рост подвижности сразу после выключения света с заметным повышением амплитуды ритма. Описаны также задержка или скачкообразный сдвиг его фазы. Свободнотекущий ритм локомоции при длительном содержании крыс на свету сглаживается за счет фармакологически вызванной гиперактивности животных.

Описанные сдвиги нельзя отнести за счет инъекционной процедуры, коль скоро такие результаты получены в опытах с многомесячной актографической регистрацией поведения и постоянным потреблением крысами психостимуляторов с питьевой водой. По-видимому, не зависит это и от влияния веществ на чувствительность к свету, поскольку аналогичную перестройку ритмики наблюдали и у животных, выдержанных в полной темноте. Наконец, под действием фенаминоподобных препаратов установлена сходная дезорганизация циркадианных ритмов потребления пищи, частоты сердечных сокращений, температуры тела [26, 28, 30].

Согласно экспериментальным наблюдениям, кофеин провоцирует похожие эффекты, но выраженные, естественно, слабее. Тем не менее и данный психостимулятор при регулярных инъекциях приводит к перестройке циркадианных колебаний ряда физиологических функций. Показано изменение ритма не только подвижности, но и сердечной деятельности, температурной реакции. Отчетливо меняются амплитуда, мезор, акрофаза ритмов [39, 40].

В исследованиях на людях по вполне понятным причинам наиболее подробно изучены хронотропные свойства кофеина. Сдвиги в циркадианном периодиз-

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

ме проявляются в изменении основных параметров ночного сна. Под влиянием этого вещества, как и других психостимуляторов, отчетливо реорганизуется цикл сон – бодрствование с удлинением второй фазы цикла. Падает потребность во сне и возникает бессонница даже в том случае, когда есть все необходимые условия для нормального сна и отдыха. Клиническая картина развивающейся инсомнии весьма типична для других расстройств сна: затруднение его наступления и поддержания нередко сочетаются с дневным снижением работоспособности и повышенной сонливостью в силу явного сглаживания циркадианной ритмики. В структуре самого сна отмечают удлинение латентности и укорочение REM-стадии, возрастание числа ночных пробуждений. В то же время использованный на фоне депривации сна кофеин заметно ослабляет готовность к нему [11, 44, 47].

В этой связи инсомнические свойства психостимулятора находят вполне определенное практическое применение. Известно, что некоторые виды сменной или продолжительной работы требуют высокого уровня бодрствования и эффективности, но из-за лишения сна сопровождаются сонливостью и повышенной утомляемостью. Недавно предложенный препарат кофеина пролонгированного действия способен ограничивать подобные явления и поддерживать качественное бодрствование и познавательные функции продолжительный (до 64 ч) период [18]. Другая вероятная сфера использования лекарственной инсомнии — борьба с симптомами широтного десинхроноза.

Быстрое трансмеридианальное перемещение людей через несколько часовых поясов сопровождается комплексом дезадаптационных расстройств, в структуре которых неизменно присутствуют нарушения сна. Если миграция происходит с востока на запад, то они проявляются в повышенной сонливости, порой удерживающейся длительное время. С целью ее устранения для ускоренной адаптации к новому временному режиму, помимо эпифизарного гормона мелатонина, рекомендуют прибегать к помощи пролонгированного кофеина [32, 33]. С другой стороны, им можно воспользоваться для моделирования острой или хронической инсомнии [20].

Согласно результатам хронобиологических исследований, животные и люди обнаруживают заметные индивидуальные различия в рисунке циркадиантных ритмов. В частности, варьирует положение акрофазы как периода покоя, так бодрствования, что позволило выделять особей разного хронотипа — с ранним (“жаворонки”) и поздним (“совы”) пробуждением. Принадлежность к тому или иному хронотипу, естественно, не может не сказываться на чувствительности к психостимуляторам.

Как свидетельствуют наши предварительные наблюдения на крысах (опыты с А. В. Поповым), судя по данным косинор-анализа, у животных, обладающих исходно хорошо сформированным ритмом суточной

локомоции, его акрофаза приходится на более ранние ночные часы (около 23.00). Регулярные вечерние инъекции кофеина такого рода “жаворонкам” вызывали отчетливое возрастание амплитуды ритма, слабо меняя положение акрофазы. В то же время крысы, которые изначально имели менее четкую циркадианную ритмичность и акрофазу в поздние ночные часы (2.30) (“совы”), сильнее отвечали на вещество ее более резкой миграцией.

Близкие по смыслу факты получены в исследованиях на людях. Лица вечернего типа с задержкой наступления сна и поздним пробуждением отличаются более высокой потребностью как во сне, так и в кофеине. По сравнению с “жаворонками” они заметнее реагируют на психостимулятор [12, 43]. К этому необходимо добавить, что помимо хронотипа на фармакологической чувствительности сказываются и в определенной мере связанные с ним психофизиологические особенности человека. У эмоционально нестабильных и субмиссивных лиц эффект кофеина выражен гораздо сильнее [34].

**Нейрофизиологическая и нейрохимическая организация хронотропной активности психостимуляторов.** Хронотропная активность в виде пробуждающего и дезорганизирующего сон эффекта определяется комплексными сдвигами в деятельности коры больших полушарий и подкорковых структур. Представления о нейрофизиологической и нейрохимической природе таких процессов были обобщены нами ранее достаточно подробно [1, 7] и не претерпели принципиальных изменений за минувшие годы. Вкратце их можно свести к нескольким основным положениям.

Несомненно, главной причиной высокого уровня бодрствования служит чрезмерное усиление процессов возбуждения в новой коре мозга. Психостимуляторы посредством разных механизмов вызывают первичную либо вторичную стимуляцию кортикальных нейронов.

Исходя из результатов наших прежних наблюдений, полученных при регистрации унитарной активности в неокортексе бодрствующих кошек, фенамин и кофеин в адекватных дозах вызывают сходную перестройку нейрональной ритмики [15]. Возрастает не только частота спонтанных разрядов клеток, но и происходят усиление и стабилизация ответов на афферентные и подкорковые сигналы, лучше воспроизводится высокая частота раздражения. Важный момент — увеличение в коре числа полисенсорных нейронов, способных менять свою ритмику на качественно различные модальности афферентных стимулов. Если до введения психостимуляторов нервные клетки реагировали лишь на какие-то одни (кожные) раздражители, то на фоне действия веществ эффективными становились зрительные и слуховые сигналы. Иными словами, заметно расширяются рецептивные, воспринимающие возможности нейронов.

Фармакологическая стимуляция коры в свою очередь может быть следствием как прямого, так и опосредованного влияния препаратов на ее деятельность. Для кофеина и других ксантинов прямое вмешательство в функцию кортикальных нейронов представляется ведущим моментом пробуждающего и специфического психостимулирующего эффектов. В самом деле, по данным опытов на нейронально изолированных островках коры, сохраняющих только гуморальные связи с остальным мозгом, системное введение кофеина обуславливает выраженную реорганизацию работы корковых клеток. Для непрямых стимуляторов типа фенамина непосредственное действие на кору имеет, скорее всего, второстепенное значение, хотя их аппликация провоцирует определенные сдвиги в спонтанной и вызванной активности клеток.

Значительный вклад в хронотропную активность психостимуляторов, безусловно, вносит изменение функционального состояния подкорковых механизмов, по существу и обеспечивающих циркадианную организацию циклов сон – бодрствование. Она зависит от сопряженной работы двух антагонистических, реципрочно взаимодействующих между собой сложных систем — активирующей и инактивирующей. На протяжении суток происходят попеременный запуск или подавление каждой из них. Удлинение периода бодрствования под влиянием лекарственных средств должно способствовать возбуждению активационной системы при одновременном угнетении инактивационной.

Функциональным и топографическим стержнем активационной системы является ретикулярная формация мозгового ствола. Ее электрическая стимуляция у животных вызывает реакцию пробуждения на ЭЭГ, ускоренный выход из наркотического состояния. У людей таким приемом легко искусственно воспроизвести чувство бодрости, прилив сил. Вскоре после начала раздражения ретикулярных структур исчезают сонливость, апатия и вялость. Ретикулярная формация, выступая в роли интегративного центра, аккумулирует и направляет к коре импульсацию из других компонентов активационной системы и, прежде всего эмоциогенных лимбических образований, подобных амигдале.

Прямое возбуждение стволовых мезэнцефалических образований в составе активационной системы может быть важным источником мобилизирующих влияний на кору некоторых психомоторных стимуляторов. Лидирующее положение восходящей ретикулярной формации ствола в происхождении эффектов фенамина или сиднокарба сейчас убедительно обосновано и не вызывает сомнений. Менее известно о том, что кофеин также в определенной мере усиливает функцию ретикулярных механизмов. Под его влиянием показано учащение разрядов отдельных ретикулярных нейронов среднего мозга, усиление активации корковых клеток при раздражении ствола.

Другим важным источником фармакологической реорганизации цикла сон – бодрствование надо признать первичное или вторичное ослабление деятельности инактивационной системы мозга с ее главным реализующим звеном — таламо-кортикальными синхронизирующими механизмами. Они обеспечивают конвергенцию и передачу к неокортексу сдерживающих, ограничительных сигналов, которые исходят из гиппокампальных зон ствола, отдельных лимбических ядер и полусатого тела. Разумеется, фармакологическое подавление инактивационной системы может быть вторичным феноменом из-за первичного усиления веществами активирующей системы мозга. Однако не менее значимо вероятность прямого угнетения веществами инактивирующих центров.

Указанное положение можно проиллюстрировать на примере изучения роли хвостатого ядра, являющегося компонентом инактивационной системы. При повторном раздражении у животных различных видов и человека запускается устойчивое поведенческое состояние в виде повышенной сонливости, апатии, ограничения двигательной активности. Подобные сдвиги могут обеспечиваться через включение таламо-кортикальных путей, что в последующем приводит к ограничению масштабов восходящей к неокортексу активирующей импульсации. Психостимуляторы, хоть и в разной степени, отчетливо подавляют деятельность хвостатого ядра, а потому способны вторично повышать уровень мозговой активности.

Тоническое торможение фоновой ритмики клеток коры больших полушарий после раздражения хвостатого ядра, по нашим данным, ослабляется уже малыми дозами психостимуляторов, но без существенных поломок в структуре самих каудато-кортикальных отношений. При этом фенамин по своей эффективности заметно превосходит кофеин.

Причиной ослабления тормозных свойств хвостатого ядра может быть непосредственное ингибирование каудатных нейронов. Уже в малых дозах фенамин угнетает их активность, вероятно, за счет возбуждения нигростриатного пути. По крайней мере после разрушения черной субстанции у крыс ингибирующее влияние препарата на клетки ядра резко уменьшается.

Таким образом, психостимуляторы, мобилизуя активирующую систему мозга и ограничивая работу инактивационной, смещают функциональное равновесие между ними в пользу первой, чем удлиняют период бодрствования с одновременным укорочением продолжительности сна (покоя).

Клеточная природа хронотропной активности веществ определяется первичным изменением метаболических процессов в исполнительных элементах неокортекса и/или синаптической передачи в коре и подкорковых структурах. В действии кофеина и близких ему ксантинов преобладает прямой эффект, связанный с активацией энергетического обмена кортикальных нейронов. Отчасти он зависит от накопления цАМФ

вследствие ингибирования фосфодиэстеразы, что приводит к включению фосфорилазы и усилению гликогенолиза, а также стимуляции ферментов. Которые мобилизуют различные внутриклеточные источники энергии. В последнее время в генезе непосредственно возбуждения нейронов ксантинами все большее значение придается ослаблению тормозного пуринергического контроля за деятельностью клеток, в частности, вмешательству веществ в функцию тормозных аденозиновых рецепторов.

По современным представлениям, аденозину принадлежит важная роль в регуляции цикла сна – бодрствование. Данный пурин хоть и ведет себя, подобно обычному медиатору, но не высвобождается в окончаниях специализированных нейронов, а, синтезируясь в них и клетках глии, поступает во внеклеточное пространство. Через аденозиновые рецепторы 1-го типа он ограничивает выброс некоторых медиаторов, посредством рецепторов 2-го типа включает тормозную ГАМК-ергическую передачу. Согласно результатам, полученным на свободно передвигающихся животных техникой микродиализа, внеклеточная концентрация аденозина падает в большинстве мозговых структур во время сна, вероятно, из-за его повышенного потребления при работе регулирующих сон механизмов переднего мозга. Длительное бодрствование, лишение сна, напротив, сопровождается накоплением аденозина. Если микродиализная перфузия последнего или селективного агониста А-1 рецепторов в кору и основание переднего мозга повышает сонливость, то аналогичное применение кофеина и специфического антагониста таких рецепторов увеличивает бодрствование [13, 17].

Изменение метаболизма, а потому и функции кортикальных нейронов может быть вторичным явлением вследствие первичного усиления психостимуляторами моноаминергической синаптической передачи. Это действие в наибольшей степени характерно для фенамина и других веществ со свойствами центральных симпатомиметических аминов. Косвенно, через усиление выброса прежде всего норадреналина и дофамина они стимулируют постсинаптические рецепторы, что отражается на активности встроенной в мембрану аденилатциклазы с последующим изменением внутриклеточной энергетике. Наличие моноаминергических терминалей в неокортексе объясняет возможность отчасти прямого влияния на него подобных средств. Однако в происхождении их хронотропной активности ведущее значение, несомненно, принадлежит сдвигам в работе подкорковых структур. Впрочем, и у кофеина показана способность вызывать некоторую сенситизацию катехоламиновых рецепторов к медиатору.

Усиление норадренергической передачи в составе ретикулярной формации мозгового ствола ведет к возбуждению этой стержневой для активационной системы структуры. Запуск ретикулярных активирующих влияний на кору дополняется мобилизацией вещества-

ми эмоциогенных центров. Первичное включение моноаминергических механизмов в составе активационной системы совпадает с параллельным (прямым или косвенным) ограничением функции инактивационной. В частности, усиление фенамином нигростриатной дофаминергической передачи сопровождается ослаблением сдерживающей, гипногенной роли полосатого тела и вторичным растормаживанием неокортекса. Независимо от того, какие моноаминергические синапсы (норадреналин, дофамин- или серотонинергические) и в составе каких церебральных путей запускаются психостимуляторами, конечный результат их воздействия будет один и тот же: ограничение длительности фазы сна и увеличение фазы бодрствования в динамике циркадианного поведенческого биоритма.

**Значение аппаратов управления биоритмами для действия психостимуляторов.** Опираясь на достижения хронобиологии последних лет, представляется принципиально важным определить вклад в хронотропное действие психостимуляторов тех церебральных и внецеребральных аппаратов, которые важны для организации суточного периодизма. К ним в головном мозге принадлежат супрахиазматические ядра гипоталамуса, обладающие свойствами ритмоводителя, и их эндокринный посредник — мозговая железа эпифиз, а за пределами мозга — световоспринимающий орган зрения.

Как свидетельствует проведенный ранее анализ литературных и собственных результатов, указанные гипоталамические ядра в качестве пейсмекера циркадианной ритмики служат нередкой мишенью для действия психотропных средств различных классов [4]. Уже априори они должны быть вовлечены и в хронотропный эффект психостимулирующих веществ, что подтверждается целым рядом доказательств.

В зависимости от механизма клеточного действия отдельные психостимуляторы различаются по способности менять функцию водителя циркадианного периодизма. Кофеин, очевидно, способен ускорять “ход” биологических часов, непосредственно стимулируя клетки основной пейсмекерной структуры — супрахиазматических ядер гипоталамуса. Здесь он сдвигает фазу циркадианного ритма связывания ионов кальция, усиливает c-fos генную экспрессию супрахиазматических нейронов плода. Это может происходить за счет включения идентифицированных в ядрах рианодиновых рецепторов 2-го типа, а также вследствие ослабления сдерживающей роли аденозина. Последний через тормозные аденозиновые рецепторы участвует в стабилизации “хода” циркадианных часов [14, 42].

Вместе с тем попытки найти зависимость хронотропных свойств метамфетамина, как представителя дофаминомиметических стимуляторов, от изменения функционального состояния супрахиазматических ядер пока не увенчались успехом. У крыс после билатерального разрушения ядер возникает хорошо изве-

стное нарушение циркадианных ритмов спонтанной локомоции, питания, температуры тела. Интересно, что на этом фоне длительное (многочесное) применение метамфетамина вызывает постепенное восстановление ритмики, устранение ее фазового сдвига. Однократное введение дофаминоблокатора галоперидола ликвидирует указанные эффекты [25, 27]. Такие результаты правомерно отнести за счет способности психостимулятора через включение дофаминергических механизмов запускать какой-то иной, отличный от супрахиазматических ядер, осциллятор либо мобилизовать оставшиеся неповрежденными клетки основного ритмоводителя. Впрочем, против последней возможности говорят данные прямой регистрации поведения одиночных супрахиазматических нейронов. После введения метамфетамина они продолжают в обычном режиме активироваться в светлую и угнетаться в темную фазу суток [36].

Как бы там ни было, рассматривать ли в качестве мишени супрахиазматические ядра или другой ритмоводитель, но имеющиеся факты вполне позволяют предполагать вероятность усиления психостимуляторами работы осцилляторных механизмов мозга.

Еще одной причиной реорганизации ими циркадианного периодизма может служить воздействие веществ на эпифиз. Его главный гормон мелатонин, вырабатываемый железой с четким суточным ритмом (максимум в темную и минимум в светлую фазу), обладает выраженными адаптогенными свойствами, приспособлявая сложные организмы к различным эндогенным и средовым факторам, в том числе сдвигам внешнего фотопериодизма. Оказывая синхронизирующее влияние на циркадианную ритмику, гормон среди прочего обладает отчетливыми гипногенными свойствами, что определило его использование при расстройствах ночного сна у людей [2, 3].

Исходя из понимания природы хронотропной активности психостимуляторов и функциональной роли эпифиза, резонно прогнозировать угнетающее влияние веществ на деятельность железы. В самом деле, такая способность описана у кофеина в исследованиях на людях и животных [29, 46, 48]. После его повторного использования у человека отмечается снижение амплитуды секреции мелатонина в ночные часы и задержка подъема выработки гормона с наступлением темноты. Правда, для женщин такой эффект типичен лишь в определенные фазы овариально-менструального цикла [46]. Опыт на изолированных клетках эпифиза цыплят свидетельствуют о возможности прямого действия кофеина на секреторную активность пинеалоцитов. С другой стороны, судя по наблюдениям на культуре ооцитов, психостимулятор может ослаблять сдвиги клеточного метаболизма, обусловленные мелатонином [23, 48].

Одной из причин ингибирующего влияния кофеина на работу эпифиза служит, вероятно, его взаимодействие с идентифицированными тут аденозиновыми ре-

цепторами [41, 45]. Агонист аденозина этилкарбоксамид-аденозин, вводимый крысам даже в светлую фазу суток, вызывал повышение плазменного уровня мелатонина и такой подъем блокировался кофеином либо специфическим антагонистом аденозиновых рецепторов [16].

При использовании симпатомиметических психостимуляторов правомерно ожидать не ограничения, а, наоборот, усиления секреторной активности эпифиза. Дело в том, что основным афферентным входом для железы является симпатический нерв. И вещества, усиливающие адренергическую передачу, увеличивают, тогда как бета-адреноблокаторы — ограничивают выработку мелатонина. Между тем, согласно результатам, полученным в опытах на крысах, хроническое введение метамфетамина одновременно с дезорганизацией циркадианной ритмики ослабляло подъем ночного содержания мелатонина в ткани эпифиза и сдвигало его акрофазу на несколько часов вперед. Нормальная деятельность железы восстанавливалась только через несколько недель после отмены препарата [35]. Хотя происхождение антиэпифизарного действия метамфетамина представляется неясным, сам факт той же направленности сдвига, что и под влиянием кофеина, весьма знаменателен.

Мобилизация глаза, зрительного анализатора в целом — еще одна вероятная составляющая хронотропной активности психостимулирующих средств. Как известно, свет выступает в роли внешнего датчика времени для циркадианной системы. Посредством фотовоспринимающего аппарата сетчатки глаза информация о состоянии внешней освещенности достигает супрахиазматических ядер, а через них эпифиза. Благодаря их включению, формируется не только более четкая суточная ритмика, но происходит приспособление сложных организмов к меняющимся условиям среды. В случае усиления световосприятия, должен удлиниться период дневного бодрствования и значит, смещаться баланс между фазами бодрствования и сна суточного цикла в пользу первой. И такая способность показана у некоторых психостимуляторов, в частности, кофеина.

Как свидетельствуют результаты наших исследований на здоровых добровольцах, указанное вещество вызывает некоторое снижение порога яркостной чувствительности глаза, оцениваемого методом компьютерной кампиметрии, особенно заметно в периферических отделах сетчатки [8]. Влияние на зрительную систему, разумеется, носит комплексный характер и в первую очередь может зависеть от возрастания активности нейронов зрительной зоны коры больших полушарий. Тем не менее есть доказательства и непосредственного воздействия кофеина на функцию световоспринимающего аппарата сетчатки глаза. Так, регистрация электрической активности самой сетчатки обнаруживает усиление психостимулятором отдельных компонентов ретинограмм, возникающих в от-

вет на вспышки света [10]. Повышение им светочувствительности вряд ли зависит от улучшения гемодинамики в глазу, коль скоро кофеин несколько суживает ретинальные сосуды у человека [38]. Скорее следует предполагать функциональные сдвиги в состоянии клеточных элементов самой сетчатки. По крайней мере в экспериментах *in vivo* и *in vitro* у кофеина показана способность повышать уровень ионов кальция во внутренних сегментах палочек и аксонах ретино-текстальных путей [22, 31].

Таким образом, различные психомоторные стимуляторы в качестве типичных хронотропных средств меняют циркадианную периодичность ряда физиологических процессов и в первую очередь цикла сон – бодрствование. Последнее обусловлено сдвигами функционального равновесия инактивационной и активационной систем мозга с превалированием фазы бодрствования. Подобный хронофармакологический феномен может определяться ускорением “хода” биологических часов из-за перестройки работы центральных и периферических аппаратов управления ритмикой. Вместе с тем описанные свойства веществ характеризуют лишь одну сторону их хронотропной активности. Другая заключается в нестационарности фармакологического ответа в зависимости от времени применения психостимуляторов на протяжении суточного цикла, поскольку его динамика неизбежно сказывается на выраженности действия любых веществ [5].

**Влияние циркадианных биоритмов на активность психостимуляторов.** Действие психотропных средств разных классов испытывает выраженные флюктуации в течение суток вследствие естественных колебаний чувствительности к ним клеточных мишеней (хронестезия) и собственной фармакокинетики (хронокинетика).

Ранее проведенный нами анализ данной проблемы в приложении к психостимуляторам позволил в общей форме констатировать, что ритмические сдвиги различных проявлений психостимулирующего эффекта подчинены, хоть и не абсолютному, но достаточно универсальному принципу: действие веществ сильнее выражено в то время суток, когда животные этологически активнее. Это можно проиллюстрировать на нескольких примерах [1].

У ведущих ночной образ жизни грызунов, содержащихся при фиксированном световом режиме, фенамин или метамфенамин гораздо значительно повышают спонтанную локомоцию и частоту нажатий на рычаг в ночные часы по сравнению с дневными. На темновой период у них приходятся и акрофаза среднесуточного времени плавания. Ночью возрастает выраженность не только специфического, но и токсического действия веществ. По наблюдениям, сделанным в нашей лаборатории, и у людей на протяжении дневного бодрствования психостимулирующая активность кофеина проявляется неодинаково. Определенные коррективы необходимо вносить с учетом колебания фун-

кционального состояния мозга, в силу чего препарат успешнее улучшает кратковременную память вечером, когда нарастает естественное утомление, чем при утреннем тестировании [6].

В суточных колебаниях фармакологической чувствительности важное место, несомненно, принадлежит фактору хронестезии. Для психостимуляторов с субкортикальной точкой приложения действия особенно большое значение имеют циркадианные флюктуации различных нейромедиаторных процессов и в первую очередь состояния норадреналин-, дофамин- и серотонинергических механизмов. У ночных животных (кошки, крысы), например, в темное время суток усиливается функция дофаминергических синапсов с повышением выброса медиатора и активацией постсинаптических дофаминовых рецепторов [37]. Этим, вероятно, объясняется тот факт, что типичный дофаминомиметик фенамин у кошек гораздо отчетливее ослабляет способность хвостатого ядра оказывать сдерживающее влияние на моторику в 24 часа по сравнению с полднем. Причиной может служить более масштабный в ночные часы выброс дофамина в nigrostriatalных путях, ограничивающих тормозную функцию ядра [9].

Помимо хронестезии, другим фактором, отражающимся на стационарности лекарственной психостимуляции, несомненно, служат суточные колебания фармакокинетики веществ.

У дневных животных и человека пик их активности, как отмечалось, приходится на светлую фазу суток. Между тем еще Beckett и Rowland [19] в исследованиях на людях описали интересную динамику экскреции фенамина на протяжении суточного цикла: минимум его выделения показан именно днем при максимуме ночью. На скорости экскреции препарата сказывается рН мочи. С ее ростом, который происходит в дневные часы, отмечается и наибольшая задержка фенамина в организме, а следовательно, его активности и токсичности.

При изучении фармакокинетики кофеина у здоровых людей аналогичной зависимости выявить не удалось. Повторное (через час – полтора) определение клиренса психостимулятора в слюне и моче не обнаружило существенных различий в ответ на утренние и ночные приемы психостимулятора [24]. Впрочем, значение хронофармакологического фактора все-таки установлено и для этого вещества в экспериментах на крысах. При вечернем введении стандартной дозы кофеина гораздо меньше оказывается площадь под фармакокинетической кривой, чем в случае утренних инъекций [40].

Резюмируя все вышеприведенные сведения, надо констатировать, что существует достаточное число фактов, заставляющих с теоретических и прикладных позиций обратить серьезное внимание на происхождение и клинические возможности хронотропных свойств психомоторных стимуляторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Фармакол. и токсикол.*, **47**(3), 13 – 25 (1984).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(3), 72 – 77 (1992).
3. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
4. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(3), 67 – 73 (1998).
5. Э. Б. Арушанян, *Хронофармакология*, Ставрополь (2000).
6. Э. Б. Арушанян, О. А. Байда, С. С. Мастягин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(6), (2002).
7. Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, *Психостимулирующие средства*, Чита (1979).
8. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Физиол. человека*, **25**(5), 124 – 126 (1999).
9. Э. Б. Арушанян, В. Д. Павлов, *Бюл. экспер. биол.*, **7**, 69 – 72 (1983).
10. Э. Б. Арушанян, С. А. Светличный, И. Б. Шикина, *Тез. докл. VIII Рос. нац. конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2001), с. 443.
11. А. М. Вейн, Я. И. Левин, *Клин. мед.*, **76**(8), 52 – 55 (1998).
12. А. Adan, *Addition*, **89**(4), 455 – 462 (1994).
13. J. Adrien, *Rev. Neurol.*, **157**(2), 7 – 11 (2001).
14. M. C. Antle, N. M. Steen, and R. E. Mestlberger, *Neuroreport*, **13**(12), 2901 – 2905 (2001).
15. E. B. Arushanian and Y. A. Belozertsev, *Neuropharmacol.*, **17**, 1 – 6 (1978).
16. A. M. Babey, R. M. Palmour, and S. N. Young, *Neurosci. Lett.*, **176**(1), 93 – 96 (1994).
17. R. Basheer, K. T. Porkka-Heiskanen, R. E. Strecker, et al., *Biol. Signals Recept.*, **9**(6), 319 – 327 (2000).
18. M. Beaumont, D. Batejat, C. Pierard, et al., *J. Sleep Res.*, **10**(4), 265 – 276 (2001).
19. A. H. Beckett, and M. Rowland, *Nature*, **204**, 1203 – 1204 (1964).
20. M. N. Bonnet, and D. J. Arand, *Sleep*, **15**(6), 526 – 536 (1992).
21. M. Diaz-Munoz, M. A. Dent, D. Grandos-Fuentes, et al., *Neuroreport*, **10**(3), 481 – 486 (1999).
22. J. A. Edwards, and H. T. Cline, *J. Neurophysiol.*, **81**(2), 895 – 907 (1999).
23. B. Fischer, U. Musshoff, Y. Fauteck, et al., *FEBS Lett.*, **381**(1 – 2), 98 – 102 (1996).
24. M. Hashiguchi, A. Mujimora, K. Ohashik, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **32**(2), 184 – 187 (1992).
25. S. Honma and R. Honma, *Brain Res.*, **674**(2), 283 – 290 (1995).
26. S. Honma, K.-J. Honma, and T. Hiroshige, *Physiol. and Behav.*, **49**(4), 787 – 795 (1991).
27. S. Honma, K.-J. Honma, T. Shirakawa, and T. Hiroshige, *Physiol. and Behav.*, **44**, 247 – 255 (1988).
28. Y. Ikeda and Y. Chiba, *Proc. Satell. Symp. VIII Int. Congr. Pharmacol.*, Nagasaki (1981), pp. 3 – 10.
29. B. S. Kendler, *Nurse Pract.*, **22**(2), 166 – 167 (1997).
30. J. Korving, W. J. Rietveld, and A. Wirz-Justice, *J. Physiol.*, **366**, 27 (1985).
31. D. Krizaj, Y.-X. Bao, Z. Schmits, et al., *J. Neurosci.*, **19**(17), 7249 – 7261 (1999).
32. D. Lagarde, *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, **90**(4), 291 – 292 (1997).
33. D. Lagarde, B. Chappuis, P. F. Billard, et al., *Med. Sci. Sports Exerc.*, **33**(4), 628 – 634 (2001).
34. F. P. Meyer, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**(7), 300 – 310 (2001).
35. T. Morimosa, A. Wirz-Justice, H. Kraencki, et al., *Physiol. and Behav.*, **39**(6), 699 – 705 (1987).
36. T. Moriya, T. Fukushima, T. Shimazue, and S. Shibata, *Neurosci. Lett.*, **208**(2), 129 – 132 (1996).
37. H. Nagayama, *Psychosom. Med.*, **61**, 618 – 629 (1999).
38. T. Ocuno, T. Sugiyama, M. Tominaga, et al., *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **105**(5), 308 – 313 (2001).
39. A. L. Pelissier, M. Gantenbein, and B. Brugueralle, *Physiol. Behav.*, **67**(1), 71 – 78 (1999).
40. A. L. Pelissier-Alicot, E. Schreiber-Detarmeny, N. Simon, et al., **365**(4), 318 – 325 (2002).
41. D. Reynaud, A. Gharib, M. Lagarole, et al., *J. Neurochem.*, **55**(4), 1316 – 1321 (1990).
42. L. Shearman and D. R. Weaver, *J. Biol. Rhythms*, **16**(6), 531 – 540 (2001).
43. J. Taillard, P. Philip, and B. Bioulac, *J. Sleep Res.*, **8**(4), 291 – 295 (1999).
44. N. Y. Wesensten, G. Belenky, M. A. Kantz, et al., *Psychopharmacol.*, **159**(3), 238 – 247 (2002).
45. K. P. Wright, P. Badia, B. L. Myers, et al., **747**(1), 78 – 84 (1997).
46. K. P. Wright, B. L. Myers, S. C. Plenzler, et al., *Brain Res.*, **873**(2), 310 – 317 (2000).
47. S. W. Wurts and D. M. Edgar, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **65**(1), 155 – 1262 (2000).
48. M. Zatz, and J. R. Heath, *J. Neurochem.*, **65**(3), 1332 – 1341 (1995).

Поступила 16.10.02

## THE ROLE OF CIRCADIAN RHYTHM IN THE ACTION OF PSYCHOMOTOR STIMULANTS

E. B. Arushanian

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

The review summarizes data on the nature of chronotropic properties of psychostimulants. Mechanisms underlying the ability of these drugs to shift the normal ratio in the rest – activity cycle toward wakeful phase and factors determining the dependence of the drug effect on the circadian variations of pharmacokinetics are considered.