

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛАДАСТЕНА У БОЛЬНЫХ НЕВРАСТЕНИЕЙ С РАЗНЫМИ ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЭЭГ

Г. Г. Незнамов¹, В. К. Бочкарев², С. А. Сюняков¹, С. А. Гришин¹

Проведен клинический и электроэнцефалографический анализ действия ладастена у больных с тревожно-астеническими расстройствами в зависимости от индивидуально-типологических особенностей, тестируемых по ЭЭГ характеристикам. Методами объективной классификации (факторный и кластерный анализ) у больных оценены ведущие психопатологические расстройства и эффекты ладастена, определены индивидуальные типы ЭЭГ, характеризующиеся наличием выраженного или редуцированного α -ритма. Показано отсутствие достоверной связи между ЭЭГ и показателями психического состояния больных до начала терапии, установлены значимые различия действия ладастена в зависимости от выявленного у них типа ЭЭГ. У больных с выраженным α -ритмом, характерным для лиц со стеническими чертами, преобладает психостимулирующий эффект препарата, оцениваемый по клиническим шкалам, сопровождающийся усилением высоких частот α -ритма и снижением мощности β -1-2 ритмов. У больных с редуцированным α -ритмом и астеническими чертами личности действие препарата проявлялось усилением низких частот α -ритма и противоположной реакцией бета β -1-2 ритмов, что является характерным для ЭЭГ-паттерна анксиолитического эффекта. Полученные результаты могут отражать зависимость действия ладастена от уровня исходной активированности мозга, варьирующей у больных с разными индивидуально-типологическими чертами.

Ключевые слова: ладастен, индивидуальная чувствительность, ЭЭГ, неврастения

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных проблем при характеристике новых психотропных препаратов является анализ индивидуальной вариабельности их действия. С позиций предикции оптимальной эффективности препаратов при подборе индивидуальной терапии в реальной лечебной практике оценивается множество параметров: пол, возраст, особенности клинической картины и течения заболевания, сомато-неврологическое состояние, проявления органически измененной “почвы”, социально-психологические факторы и т.д. [1, 2, 28, 32, 48]. Учитываются генетические факторы, в значительной степени детерминирующие конституционально-личностные характеристики людей, течение психической патологии и фенотипические различия рецепторных и ферментных систем, определяющих индивидуальные особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств [6, 20, 30, 31, 34, 36 – 39, 42].

В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что у инбредных животных с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции и людей с разными индивидуально-типологическими особенностями проявления психотропного эффекта одних и тех же препаратов из групп анксиолитиков и

психостимуляторов зачастую разнополярны. У животных с пассивными формами поведения в эмоционально-стрессовой ситуации бензодиазепины (феназепам, диазепам и др.) проявляют анксиолитическое действие, в отличие от седативного эффекта препаратов у животных с активным поведением в эмоционально-стрессовых условиях [19, 22]. Аналогичные различия эффекта бензодиазепинов выявлены у людей в виде преобладающего транквило-активирующего действия у тормозимых и стресснеустойчивых лиц и седативного эффекта с дезорганизацией поведения у устойчивых к стрессу лиц [4, 5, 14, 22]. В отличие от бензодиазепинов, психостимуляторы (фенамин, сиднокарб) проявляют дозозависимый стимулирующий эффект у животных с активным поведением в условиях стресса, не влияя на состояние или ингибируя двигательную активность животных с пассивным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции [21]. У людей диапазон эффектов психостимуляторов простирается от выраженной гиперстимуляции с усилением тревоги, появлением вегетативных расстройств до наблюдающегося примерно в 10 – 20 % случаев “парадоксального” седативного эффекта [2, 12, 23].

Учитывая значимость вариабельности действия анксиолитиков и препаратов стимулирующего действия для их терапевтической эффективности, а также разнонаправленный характер проявления их действия в зависимости от личностно-типологических различий, представляет интерес изучение в клинических услови-

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

² ФГУ “Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского Росздрава”, Москва.

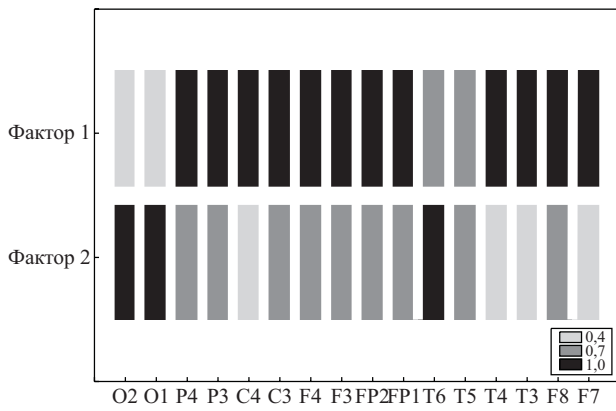


Рис. 1. Схематическое представление структуры факторов α-ритма фоновой ЭЭГ.

Светлые, серые, черные прямоугольники обозначают факторные нагрузки в интервалах 0 – 0,4, 0,4 – 0,7, 0,7 – 1,0 соответственно. O2, O1, P4, P3, C4, C3, F4, F3, Fp2, Fp1, T6, T5, T4, T3, F8, F7 — отведения ЭЭГ (см. по тексту).

ях индивидуальных особенностей действия ладастена, обладающего сочетанием психостимулирующих и анксиолитических свойств.

Одним из направлений объективной оценки индивидуальных параметров больных для проведения такого исследования является регистрация характеристик ЭЭГ, учитывающая генетическую детерминированность различных паттернов ЭЭГ [44] и их соответствие индивидуально-типологическим особенностям психологических, личностных и биохимических показателей [45 – 47].

Данные близнецовых исследований свидетельствуют о том, что наследственные влияния обнаруживают все ритмические составляющие ЭЭГ, но по сравнению с другими частотными диапазонами наиболее высокие оценки наследуемости имеют показатели α-ритма [16 – 18] и ЭЭГ правого полушария по сравнению с левым.

Анализ ЭЭГ в сопоставлении с уровнем когнитивных процессов и свойствами личности свидетельствует о связи характеристик α-ритма с показателями памяти, внимания и личностными особенностями [15]. Для лиц с выраженным, моночастотным, модулированным α-ритмом характерны высокие показатели объема, распределения и устойчивости внимания, объема оперативной памяти, координации движений и такие черты личности, как общительность, эмоциональная устойчивость, высокая мотивация, уровень притязаний. Лица с лабильным, редуцированным α-ритмом характеризуются низким уровнем внимания и оперативной памяти, эмоциональной неустойчивостью, высокой тревожностью, интровертированностью и трудностями адаптации. α-ритм расценивается как один из наиболее чувствительных “параметров” личностной тревожности [13].

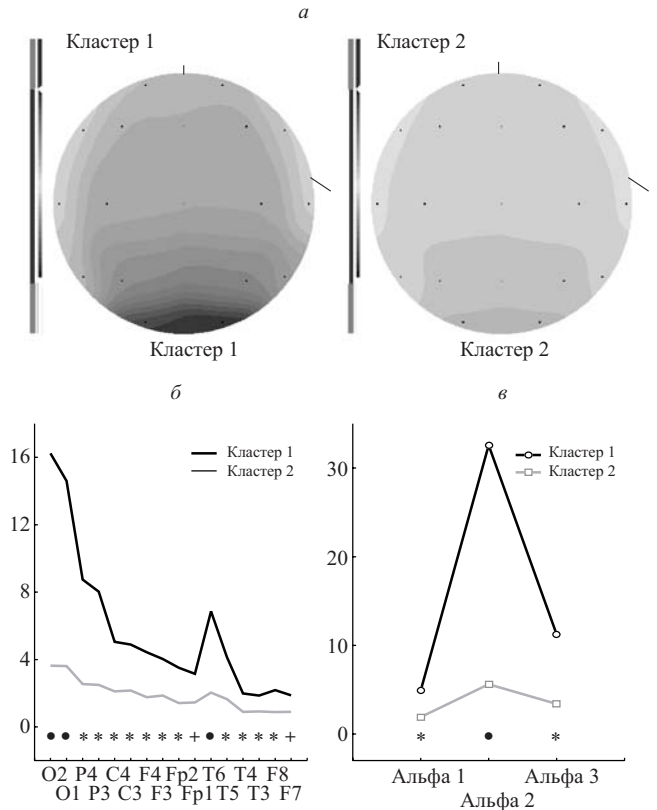


Рис. 2. Пространственное распределение (а, б) и частотная структура (в) α-ритма при выраженном (кластер 1) и редуцированном (кластер 2) типах α-ритма фоновой ЭЭГ.

Различия статистически значимы при: • — $p < 0,001$, * — $p < 0,01$ — $p > 0,001$, + — $p < 0,05$ — $p > 0,01$.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено 30 больных (8 мужчин, 22 женщины) с тревожно-астеническими расстройствами с диагнозом “неврастения” по критериям МКБ-10. Возраст больных варьировал от 18 до 50 лет, средний возраст составлял $36,9 \pm 9,1$. Терапию ладастеном проводили больным в течение 14 дней в суточной дозе 100 мг. Обследование больных проводили до начала лечения, при приеме первой дозы препарата (50 мг) и после окончания терапии.

Анализировали ЭЭГ бодрствующего покоя, зарегистрированную монополярным способом. В качестве электроэнцефалографических показателей использовали абсолютную мощность основных ритмов ЭЭГ (дельта, тета, альфа, бета 1, бета 2) и частотных поддиапазонов α-ритма 8 – 9 Гц (α 1), 10 – 11 Гц (α 2), 12 – 13 Гц (α 3), полученных для 16 областей правого и левого полушарий мозга: затылочных (O2, O1), теменных (P4, P3), центральных (C4, C3), лобных (F4, F3), лобных полюсных (Fp2, Fp1), задних височных (T6, T5), средних височных (T4, T3) и лобных латеральных (F8, F7). Влияние препарата на показатели ЭЭГ определяли как разность спектров мощности до и по окончании лечения.

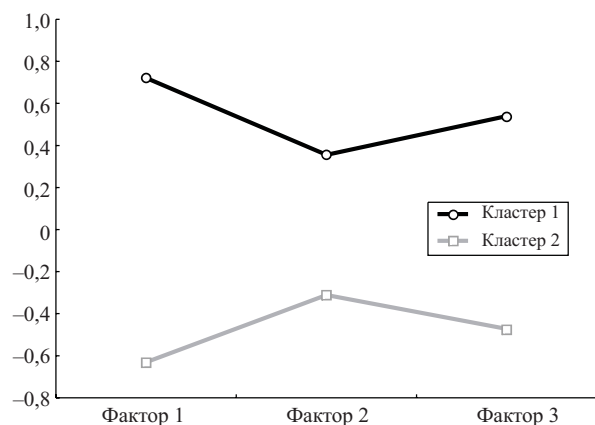


Рис. 3. Средние значения факторов в кластерах исходного состояния больных.

По оси ординат — приведенные к стандартному виду значения факторов, 0 — соответствует среднему значению по всей группе.

Для получения индивидуально-типологических характеристик электроэнцефалограммы использовали α -ритм как основной и наиболее стабильный показатель ЭЭГ человека. При этом последовательно применяли факторный анализ (метод главных компонент с варимакс-ротацией факторов, собственные значения которых превышали 1.0) и кластерный анализ (метод К средних). Факторизуемыми признаками являлись значения абсолютной мощности α -ритма 16 областей мозга, что позволяло выявить некоррелированные факторы, определяющие его пространственную организацию. Факторные оценки α -ритма и показатели выраженности его частотных поддиапазонов использовали в кластерном анализе, в результате чего были получены типы пространственной организации α -ритма у исследованных больных.

Характеристику психического состояния больных проводили на основе “Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами” [3].

Для анализа использовали 9 основных симптомов, наиболее полно отражающих состояние больных и

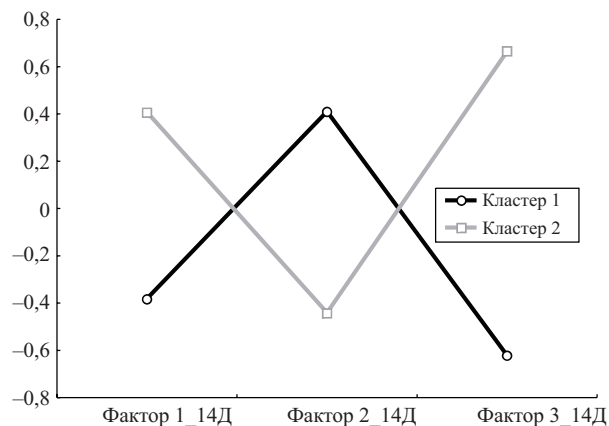


Рис. 4. Средние значения факторов в кластерах динамики состояния больных под влиянием терапии ладастеном.

По оси ординат — приведенные к стандартному виду значения факторов динамики состояния больных, 0 — соответствует среднему значению по всей группе.

действие препарата (тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность, повышенная истощаемость, апатичность и безразличие, расстройства засыпания, нарушения глубины и длительности сна, дневная сонливость, гиперестезия). Эти симптомы оценивали у больных до начала лечения и на 14-й день терапии ладастеном. С помощью факторного анализа (метод главных компонент) определяли интегральные клинические показатели состояния больных до начала лечения и его терапевтической динамики. Затем для каждого больного вычисляли значения полученных факторов, что позволило осуществить исследование на уровне небольшого количества интегральных показателей. Эта характеристика больных дополнялась результатами кластерного анализа (метод К средних), задача которого состояла в выявлении возможных вариантов состояния больных до начала лечения и их реагирования на проводимую терапию. В связи с количественной ограниченностью изучаемой выборки анализировали только структуры из двух кластеров.

Статистическую верификацию значимости типологии ЭЭГ для клинической и электроэнцефалографиче-

Таблица 1. Структура факторов состояния больных до лечения

Клинические симптомы	Факторные нагрузки		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Тревога	.841026	.011488	.109159
Повышенная раздражительность	.741746	-.103493	.146275
Аффективная лабильность	.740084	-.092585	.321986
Повышенная истощаемость	.033842	.262676	.822955
Апатичность, безразличие	-.163121	.866780	.177944
Расстройства засыпания	.548590	.578048	-.336075
Нарушения глубины и длительности сна	.804288	.407753	-.013897
Дневная сонливость	.244185	-.130011	.631344
Гиперестезия	.668486	-.037906	.046740

ской характеристики действия ладастена осуществляли с использованием χ^2 Пирсона и U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате факторного анализа показателей спектральной мощности α -ритма от 16 областей мозга получено 2 фактора, покрывающих доминирующую часть (91,7 %) пространственной дисперсии α -ритма. Анализ их структуры (рис. 1) показал, что в факторе 1 высокие нагрузки отмечаются в большинстве (12 из 16) областей мозга. При этом максимальные величины нагрузок приходились на лобные и центральные отделы. Фактору 2 соответствуют локальные высокие нагрузки в затылочных и правой задней височной областях (O2, O1, T6). Эти данные свидетельствовали о том, что фактор 1 отражает генерализованные влияния на формирование α -ритма, тогда как фактору 2 соответствуют преимущественные влияния на затылочный α -ритм, вариабельность которого в силу независимости факторов должна иметь самостоятельное происхождение.

Кластерный анализ, проведенный на основе факторных оценок α -ритма, позволил разделить ЭЭГ больных на два варианта. Основное значение при этом имел фактор 2, обеспечивший высокую статистическую значимость различий ($p = 0$). Вклад генерализованного фактора 1 был недостоверным ($p = 0,141$). Это указывало на то, что основное значение для выделения вариантов ЭЭГ имеет затылочный α -ритм и его спектральные оценки могут быть достаточными для целей классификации вариантов ЭЭГ. Учитывая полученные результаты и данные генетических исследований о высокой частоте наследуемости параметров α -ритма задних отделов мозга и правого полушария, провели кластерный анализ на основе характеристик поддиапазонов α -ритма правой затылочной области.

Установлено высокое совпадение полученных кластеров с кластерами факторных оценок (Хи-квадрат Пирсона 24,643, $p = 0$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена 0,907, $p = 0$). На рис. 2 приведено

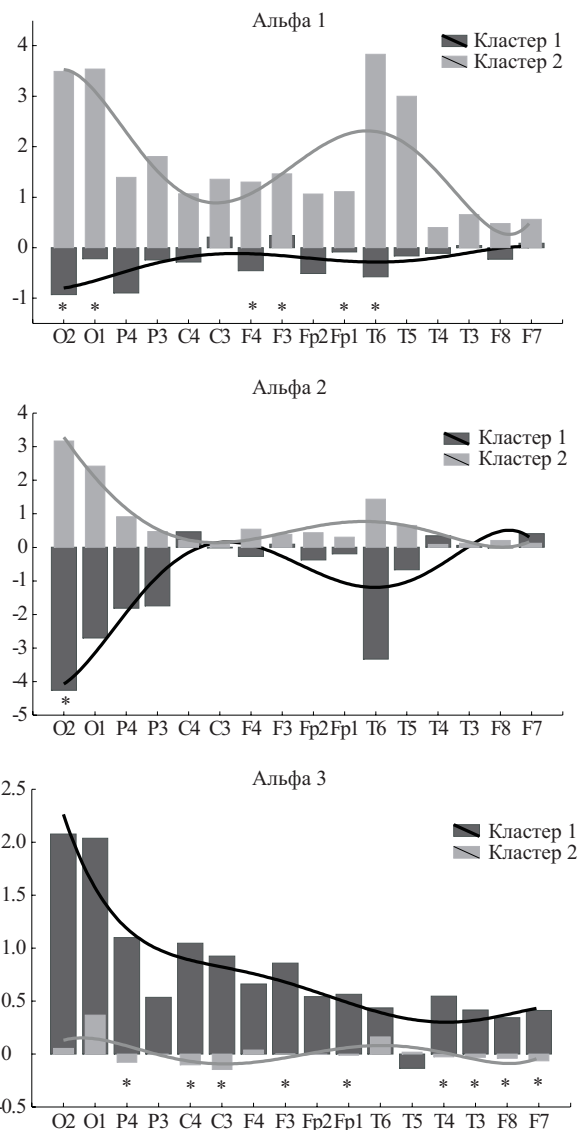


Рис. 5. Реакции частотных поддиапазонов α -ритма при действии ладастена у больных с выраженным (кластер 1) и редуцированным (кластер 2) α -ритмом фоновой ЭЭГ.

По оси абсцисс — отведения ЭЭГ, по оси ординат — изменение мощности альфа ритма, Δ мкВ²/Гц. * — различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2. Структура факторов динамики состояния больных при лечении ладастеном

Клинические симптомы	Факторные нагрузки		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Тревога	.610775	.450994	.169446
Повышенная раздражительность	.762441	-.003991	.052785
Аффективная лабильность	.587777	.335439	-.126636
Повышенная истощаемость	.023499	-.008682	.849441
Апатичность, безразличие	-.049818	.434298	.517389
Расстройства засыпания	-.119289	.832311	.086736
Нарушения глубины и длительности сна	.261427	.816098	-.014383
Дневная сонливость	.573977	-.050563	.526322
Гиперестезия	.655581	-.080708	.004932

графическое изображение вновь полученных кластеров. Кластеру 1 соответствует тип электроэнцефалограммы с выраженным в задних отделах мозга и отчетливым лобно-затылочным градиентом α -ритма. Кластер 2 характеризует достоверно меньшая, чем в кластере 1, выраженность α -ритма во всех областях мозга с максимумом различий в затылочных отделах (рис. 2, а, б). Этот кластер можно расценивать как низкоамплитудный тип ЭЭГ с редуцированным затылочным α -ритмом. В различия кластеров наиболее высокий вклад вносил α 2 поддиапазон (значимость различий 0,00575, 0,00000, 0,00601 для α 1, α 2 и α 3 поддиапазонов, соответственно), что позволяет считать его ведущим для дифференциации рассматриваемых типов ЭЭГ (рис. 2, в).

В результате факторного анализа переменных, отражающих выраженность симптоматики у больных до начала лечения, получено 3 фактора (табл. 1). Анализ факторных нагрузок позволил рассматривать фактор 1 как отражение эмоционально-гиперестетических нарушений, фактор 2 как показатель апатии с нарушением засыпания, фактор 3 как отражение астении со сниженным уровнем бодрствования. Выделенные факторы покрывали 66,7 % дисперсии 9 исходных переменных, что подтверждало их неслучайный базисный характер для оценки состояния больных. Статистическая независимость факторов указывала на то, что эмоционально-гиперестетические нарушения, апатия и астения являются стержневыми мало связанными расстройствами, характеризующими межиндивидуальные различия больных.

Кластерный анализ клинических данных показал, что до начала лечения больные подразделяются на группы с общей относительно высокой (выше средней по группе) или слабой (ниже средней по группе) выраженностью расстройств, соответственно кластер 1 и кластер 2 (рис. 3). Различия определялись, в основном, выраженностью эмоционально-гиперестетических расстройств (фактор 1, $p = 0,00003$) и проявлениями астении (фактор 3, $p = 0,00369$), тогда как для симптомов апатии и нарушений сна (фактор 2) они проявлялись не достигающей уровня значимости тенденцией ($p = 0,06745$).

Клинико-электроэнцефалографические сопоставления не выявили статистически значимой сопряженности между типами α -ритма и выраженностью у больных психопатологических расстройств до начала лечения. Это проявлялось как при делении на кластеры с высокой и низкой выраженностью расстройств ($\chi^2 2,249$, $p = 0,13367$), так и при использовании факторных оценок состояния (табл. 3).

При факторном анализе показателей динамики состояния больных на 14-й день терапии выделено 3 фактора, покрывающих 60 % общей дисперсии переменных. Факторные нагрузки (табл. 2) позволили интерпретировать их следующим образом: фактор 1 как проявление анксиолитического действия ладастена, фактор 2 — как влияние препарата на расстройства сна и, в меньшей степени, тревогу и апатию, фактор 3 — как показатель психостимулирующего эффекта ладастена.

Кластерный анализ динамики состояния больных на терапии ладастеном выявил вариант, отражающий

Таблица 3. Различия клинических и ЭЭГ показателей у больных с выраженным и редуцированным α -ритмом

Показатели	Типы α -ритма		Значимость различий	
	выраженный	редуцированный		
Исходное состояние, клиническая оценка	Фактор 1 (эмоционально-гиперестетические нарушения)	0.5075	-0.1544	0.1110
	Фактор 2 (апатия с нарушением засыпания)	-0.4565	0.1389	0.1110
	Фактор 3 (астения)	0.4602	-.1401	0.1938
Действие ладастена, клиническая оценка	Фактор 1 (анксиолитическое действие)	0.4122	-0.1311	0.1200
	Фактор 2 (влияние на расстройства сна)	-0.1702	0.0541	0.4599
	Фактор 3 (психостимулирующий эффект)	0.7843	-0.2495	0.0064
Достоверные изменения ЭЭГ под влиянием ладастена	β_1 O2	-0.0965	0.0876	0.0094
	β_1 O1	-0.1323	0.1185	0.0094
	β_1 T5	-0.0610	0.0626	0.0234
	β_2 P4	-0.0304	0.0178	0.0278
	β_2 F8	0.0688	0.0088	0.0164

Примечание. β_1 , β_2 — бета 1, бета 2 ритмы. O2, O1, T5, P4, F8 —отведения ЭЭГ. Значимость различий указана по непараметрическому критерию Манна-Уитни. В факторных оценках 0 соответствует среднему по всей группе значению. Изменения мощности бета ритма в группах больных с разными типами альфа ритма в мкВ²Гц.

редукцию нарушений сна и, в меньшей степени, тревоги и апатии (кластер 1), и вариант, при котором преобладающий по выраженности антиастенический эффект сочетался с анксиолитическим (кластер 2). Различия между вариантами были достоверны по всем показателям с наиболее высокой значимостью для психостимулирующего эффекта ($p = 0,00012$), что указывало на ведущую роль данного показателя в кластере 2 (рис. 4).

При анализе факторных оценок действия ладастена обнаружена значимо большая выраженность психостимулирующего эффекта у больных с выраженным α -ритмом по сравнению с редуцированным (табл. 3). Эта связь подтвердилась результатами сопоставления типов ЭЭГ и кластеров, характеризующих действие ладастена. Так, ЭЭГ с выраженным α -ритмом соответствовал кластер 2, с редуцированным — кластер 1 ($\chi^2 5,179$, $p = 0,02285$).

В связи с тем что фармакогенные изменения ЭЭГ затрагивают, как правило, множество частотных диапазонов с тем или иным пространственным паттерном [7, 41], изучение особенностей ЭЭГ-реакций при терапии ладастеном проводили с использованием спектральных характеристик всех анализируемых ритмов (дельта, тета, альфа, бета 1, бета 2) и поддиапазонов α -ритма в 16 областях мозга.

Статистически достоверные связи между типами α -ритма и изменениями ритмов ЭЭГ после терапии ладастеном отмечали в небольшом количестве областей мозга. Они проявлялись, в основном, реакцией снижения $\beta 1$ и $\beta 2$ ритмов у больных с выраженным α -ритмом и противоположной реакцией — с редуцированным (табл. 3). Наиболее значимые различия характеризовали $\beta 1$ ритм. Напротив, реакции частотных поддиапазонов α -ритма были широко распространенными (генерализованными) по зонам коры. При этом они наблюдались, в основном, на низких ($\alpha 1$) и высоких ($\alpha 3$) частотах: у больных с редуцированным α -ритмом в виде усиления низких частот, а с выраженным — усиления высоких (рис. 5).

Оценка индивидуально-типологических характеристик исследованных больных, основанная на анализе особенностей организации α -ритма фоновой ЭЭГ, выявила, что они представлены двумя вариантами, которые соотносятся с общепринятыми в электроэнцефалографии. Тип редуцированного α -ритма соотносится с низкоамплитудной (десинхронизированной) ЭЭГ, а выраженного — с вариантом сформированного зонально дифференцированного α -ритма [10, 11]. При этом известно, что такие типы ЭЭГ характерны соответственно для лиц с тревожно-астеническими и со стеническими чертами личности [13, 15].

Кластерный анализ показал, что для разделения ЭЭГ на типы ведущее значение имеет α -ритм в затылочных отделах коры головного мозга, а в самом рит-

ме основную роль играют его средние частоты (10 – 11 Гц). Исследования возрастных изменений ЭЭГ свидетельствуют о том, что α -ритм с такими параметрами является наиболее поздним онтогенетическим компонентом у здоровых испытуемых [9, 24], фактически завершающим процесс “созревания” нормальной ЭЭГ. Эти данные свидетельствуют в пользу связи полученных типов редуцированного и выраженного α -ритма с наследуемыми типами ЭЭГ. На это же указывает отсутствие связи между упомянутыми паттернами ЭЭГ и показателями психического состояния больных до начала терапии.

Установлена достоверная связь между индивидуальными характеристиками ЭЭГ и клиническими кластерами, характеризующими действие ладастена, свидетельствующая о том, что у больных с выраженным α -ритмом и, следовательно, стеническими чертами личности преобладает сочетанный психостимулирующий и анксиолитический эффект препарата, тогда как при редуцированном (у больных с астеническими чертами личности) — его влияние на инсомнию и, в меньшей степени, тревогу и апатию. При анализе информативности отдельных факторных оценок эффектов подтвердилась с высокой статистической значимостью связь индивидуальных типов α -ритма только с антиастеническим действием ладастена, что, возможно, указывает на ведущую роль этого эффекта в клинико-электроэнцефалографических соотношениях.

Выявлены также значимые изменения показателей ЭЭГ, отражающие индивидуальные различия в реализации психостимулирующего и анксиолитического эффектов ладастена: ослабление $\beta 1$ ритма и усиление высоких частот α -ритма у больных с выраженным α -ритмом и противоположная реакция $\beta 1$ ритма и усиление низких частот α -ритма — с редуцированным. Известные данные о корреляции α -ритма и низких частот α -ритма с действием анксиолитиков, а высоких частот α -ритма с действием психостимуляторов [7, 8, 29, 33, 35, 41], позволяют интерпретировать выявленные ЭЭГ соотношения как отражение связи между уровнем синхронизации α -ритма и индивидуальной выраженностью у больных психостимулирующего (антиастенического) и анксиолитического эффектов ладастена. При синхронизированном (выраженном) α -ритме более вероятно преобладание у больных психостимулирующего эффекта препарата, при десинхронизированной ЭЭГ (редуцированном α -ритме) — анксиолитического. Как известно, с уровнем синхронизации ЭЭГ связывается выраженность восходящих активирующих влияний на кору мозга и степень ее активированности [26, 27, 40, 43]. Поэтому полученные результаты могут отражать зависимость эффектов ладастена от базисного биологического параметра — исходной активированности коры мозга, имеющей свои

особенности у больных с разными индивидуально-типологическими чертами.

Оценивая полученные данные с фармакогенетических позиций, можно полагать, что они в полной мере отражают закономерности в реализации психостимулирующего и анксиолитического эффектов различных препаратов в зависимости от индивидуально-типологических особенностей, выявленных в экспериментальных и клинических исследованиях. Они заключаются в том, что психостимулирующий эффект препаратов проявляется у людей и экспериментальных животных со стеническими чертами и активным поведением в эмоционально-стрессовых условиях, а анксиолитический — у тревожных, эмоционально неустойчивых с “пассивным”, “слабым” фенотипом эмоционально-стрессовой реакции [4, 5, 21, 25].

ВЫВОДЫ

1. Установлены различия в проявлении основных психотропных эффектов ладастена у больных невротическими расстройствами в зависимости от индивидуально-типологических особенностей, определяемых по характеристикам ЭЭГ.

2. У больных с выраженным α -ритмом, характерным для лиц со стеническими чертами личности, выявлено преобладание психостимулирующего эффекта, а у больных с редуцированным α -ритмом и астеническими личностными особенностями — анксиолитического.

ЛИТЕРАТУРА

- А. С. Аведисова, В. О. Чахава, Н. В. Люпаева, *Психиатрия и психофармакотерапия: Журнал для психиатров и врачей общей практики*, **6**(2), 57 – 60 (2004).
- Ю. А. Александровский, *Состояния психической дезадаптации и их компенсация*, Москва (1976).
- Ю. А. Александровский, Г. М. Руденко, Г. Г. Незнамов и др., *Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами*, Москва (1984).
- Ю. А. Александровский, Н. О. Хруленко-Варницкий, Л. Г. Уварова, *Ж. невропатол. и психиатр.*, № 9, 1367 – 1376 (1984).
- Б. А. Бадыштов, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (1998).
- Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич, *Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств*, Спец. выпуск серии “Рациональная фармакотерапия”, Литера, Москва (2005), сс. 124 – 132.
- В. К. Бочкарев, *Дис. докт. мед. наук*, Москва (1998).
- В. К. Бочкарев, Г. Г. Незнамов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(4), 18 – 22 (1995).
- Н. Л. Горбачевская, *Автореф. дис. докт. биол. наук*, Москва (2000).
- Е. А. Жирмунская, *Клиническая электроэнцефалография, МЭЙБИ*, Москва (1991).
- Е. А. Жирмунская, В. С. Лосев, *Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека*, Наука, Москва (1984).
- В. В. Закусов, *Фармакология нервной системы*, “Медгиз”, Москва (1953).
- И. Г. Калашникова, Н. Д. Сорокина, *Журн. ВНД*, **45**(4), 661 – 668 (1995).
- Н. В. Колотилинская, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (1995).
- В. Б. Малкин, *Военно-мед. ж.*, № 5, 46 – 48 (1978).
- Т. А. Мешкова, *Проблемы генетической психофизиологии человека*, Б. Ф. Ломов, И. В. Равич-Щербо (ред.), Наука, Москва (1978).
- Т. А. Мешкова, *Роль среды и наследственности в формировании индивидуальности человека*, И. В. Равич-Щербо (ред.), Педагогика, Москва (1988), сс. 70 – 107.
- И. В. Равич-Щербо, Т. М. Марютина, Е. Л. Григоренко, *Психогенетика*, Аспект-Пресс, Москва (1999).
- С. Б. Середенин, *Лекции по фармакогенетике*, Медицинское информационное агентство, Москва (2004).
- С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, Б. А. Бадыштов, *Экологическая генетика человека*, А. Н. Саприна, Г. Г. Порошенко (ред.), ВИНТИ, Москва (1982), сс. 90 – 143.
- С. Б. Середенин, А. А. Ведерников, *Бюл. экпер. биол.*, № 7, 14 – 16 (1979).
- С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов, В. П. Жердев, *Феназепам: 25 лет в медицинской практике*, Наука, Москва (2007).
- М. Я. Серейский, *Стимуляторы нервной системы*, “Медгиз”, Москва (1943).
- Д. А. Фарбер, Н. В. Дубровинская, *Физиология человека*, **17**(5), 17 – 27 (1991).
- М. А. Яркова, М. В. Воронин, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 3 – 6 (2005).
- D. Bente, *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, Bd. 83, 945 – 952 (1977).
- D. Bente, *Z. Elektroenzephalogr. Elektromyogr.*, Bd. 15, 173 – 179 (1984).
- Z. Cesarec and A. K. Nyman, *Differential response to amphetamine in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand.*, **71**, 523 – 538 (1985).
- R. I. Dafters, F. Duffy, P. J. O'Donnell and C. Bouquet, *Psychopharmacology (Berl)*, Jul; **145**(1), 82 – 90 (1999).
- A. Dlugos, C. Freitag, C. Hohoff, et al., *Biol. Psychiatry*, Jun 1; **61**(11), 1296 – 1305 (2007).
- R. P. Ebstein, O. Novick, R. Umansky, et al., *Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. Nat Genet.*, **12**, 78 – 80 (1996).
- U. Gundert-Remy, [Age as a factor in dose-response relationship of drugs]. *Z Gerontol Geriatr.*, Nov-Dec; **28**(6), 408 – 414 (1995).
- W. M. Herrmann and S. Kubicki, *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.*, Mar; **12**(1), 21 – 32 (1981).
- C. Hohoff, J. M. McDonald, B. T. Baune, et al., *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, Nov 5; **139**(1), 42 – 44 (2005).
- T. M. Itil, E. Erlap, and E. Tsambis, *American Journ. of Therapeut.*, **3**, 63 – 73 (1996).
- W. Kalow, *Pharmacogenetics of drug metabolism.*, N. Y. et al.: Pergamon press, (1992).
- D. Rujescu, I. Giegling, A. Gietl, et al., *A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. Biol Psychiatry*, **54**, 34 – 39 (2003).
- D. C. Lott, S. J. Kim, E. H Jr Cook, and H. de Wit, *Dopamine transporter gene associated with diminished subjective response to amphetamine. Neuropsychopharmacology*, Mar; **30**(3), 602 – 609 (2005).
- V. S. Mattay, T. E. Goldberg, F. Fera, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, May 13, **100**(10), 6186 – 6191 (2003).

40. H. Ott, *Z. Elektroenzeph. Elektromyogr.*, Bd. 15, 190 – 197 (1984).
41. B. Saletu, *Advances in Pharmaco-EEG*. Ed. Krijzer F., Herrmann W. M., IPEG (1996), p. 187 – 204.
42. M. A. Stein, I. D. Waldman, C. S. Sarampote, et al., *Neuropsychopharmacology*, Jul; **30**(7), 1374 – 1382 (2005).
43. M. Steriade, *Cellular substrates of brain rhythms*, E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (Eds.) *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (3rd ed., pp. 27 – 62). 1993. Baltimore: Williams & Wilkins.
44. F. Vogel, *Hum. Genet.*, 10 (1970).
45. F. Vogel, E. Schalt, J. Krüger, et al., *Hum Genet*, Feb 28, **47**(1), 1 – 45 (1979).
46. F. Vogel, E. Schalt, J. Krüger, *Hum Genet.*, Feb 28, **47**(1), 47 – 80 (1979).
47. F. Vogel, *Hum Genet.*, Feb 28, **47**(1), 81 – 111 (1979).
48. T. L. White, A. J. Justice, *Neuropsychopharmacology*, May, **31**(5), 1064 – 1074 (2006).

Поступила 09.06.08

FEATURES OF LADASTEN ACTION IN NEURASTHENIA PATIENTS WITH INDIVIDUAL EEG CHARACTERISTICS OF DIFFERENT TYPES

G. G. Neznamov¹, V. K. Bochkarev², S. A. Syunyakov¹, and S. A. Grishin¹

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

² State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Clinical and electroencephalographic (EEG) analysis of ladasten action in anxiety-asthenic patients with respect to their EEG-defined individual typological characteristics was carried out. Primary psychopathologic disorders and ladasten effects were assessed by objective classification methods (factor and cluster analyses), and individual EEG types characterized by marked or reduced alpha rhythm were determined. No significant correlations between baseline EEG results and the initial mental condition indices were found. Significant differences of ladasten action in patients with different EEG types were found. It was established that, in patients with marked alpha rhythm corresponding to sthenic personal traits, ladasten exhibits predominantly a psychostimulant action assessed by clinical rating scales, which is accompanied by high frequencies of alpha rhythm increase and beta 1 and beta 2 rhythms decrease. In patients with reduced alpha rhythm and the EEG type corresponding to asthenic personal traits, ladasten action was characterized by an increase of alpha-rhythm low frequencies and the opposite reaction of beta 1 and beta 2 rhythms, whose are typical for the EEG pattern of anxiolytic effect. These results may indicate that the effect of ladasten depends on the initial brain activity level, which varies in patients with different individual typological traits.