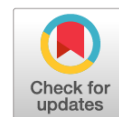


DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193313-326>
УДК 616.831



Показатели фоточувствительности сетчатки как объективный показатель выраженности психостимулирующего эффекта

© К.Б. Ованесов, П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Разнообразие нейромедиаторных систем, обеспечивающее фоторецепторные возможности сетчатки глаза, является предпосылкой для изучения ретинотропных свойств некоторых психотропных препаратов, принимаемая во внимание их способность вмешиваться в работу синапсов.

Материалы и методы. Был проведен комплекс исследований с участием добровольцев по оценке влияния психотропных веществ со стимулирующим (кофеин, пирацетам, Билобил®) типом действия на функциональное состояние сетчатки, регистрируемое кампиметрическим методом. В ходе исследований оценивали светочувствительность сетчатки глаза, ее способность к различению цветов и скорость зрительно-моторной реакции. Такой подход может не только продемонстрировать заинтересованность ретинальных клеточных элементов в действии веществ, но и шире ставить вопрос об участии зрительной системы в психофармакологическом эффекте.

Результаты. Изучена функция сетчатки как у здоровых добровольцев, так и у лиц с органическими поражениями центральной нервной системы, которые зачастую сопровождались и эмоциональными нарушениями, выявлявшимися при помощи специальных тестов-опросников. Было установлено, что этим патологическим состояниям сопутствует ограничение фоточувствительности сетчатки разной степени выраженности. Данные факты можно трактовать по-разному. С одной стороны нарушения зрительных функций могут приводить к психоэмоциональным нарушениям и являться патогенетическим звеном в их развитии, а с другой — первичные нарушения ретинальной свето- и цветочувствительности провоцировать развитие психопатологии. Однако, независимо от фармакологических особенностей изученных препаратов, стимулирующих психическую активность, связь их эффекта с изменением зрительной функции представляется очевидной, что позволяет ставить вопрос о целесообразности учета свето- и цветочувствительности сетчатки глаза для всесторонней оценки как психического состояния, так и фармакодинамики средств, стимулирующих психическую активность.

Заключение. Таким образом, правомерно заключить, что учет свето- и цветочувствительности сетчатки может быть одним из количественных критериев выраженности и эффективности проводимой психофармакотерапии.

Ключевые слова: кофеин; пирацетам; Билобил®; кампиметрия; сетчатка.

Как цитировать:

Ованесов К.Б., Шабанов П.Д. Показатели фоточувствительности сетчатки как объективный показатель выраженности психостимулирующего эффекта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 313–326. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193313-326>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193313-326>

Retina photosensitivity indexes as an objective indicator of expression of psychostimulating effect

© Karen B. Ovanesov, Petr D. Shabanov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The variety of neurotransmitter systems providing photoreceptor capabilities of the retina is a prerequisite for studying the retinotropic properties of some psychotropic drugs, taking into account their ability to interfere with the work of synapses.

MATERIALS AND METHODS: Given this circumstance, a set of studies was carried out with the participation of volunteers to assess the effect of psychotropic substances with a stimulating (caffeine, piracetam, Bilobil®) type of action on the functional state of the retina, recorded by the campimetric method. In the course of the research, the photosensitivity of the retina, its ability to distinguish colors and the speed of the visual-motor reaction were assessed. Such an approach can not only demonstrate the interest of retinal cellular elements in the action of substances, but also broaden the question of the participation of the visual system in the psychopharmacological effect.

RESULTS: The function of the retina was studied both in healthy volunteers and in individuals with organic lesions of the central nervous system, which were often accompanied by emotional disorders, which were identified using special questionnaire tests. It was found that these pathological conditions are accompanied by a limitation of the photosensitivity of the retina of varying severity. These facts can be interpreted in different ways. On the one hand, violations of visual functions can lead to psychoemotional disorders and be a pathogenetic link in their development, and on the other hand, primary disorders of retinal light and color sensitivity can provoke the development of psychopathology. However, regardless of the pharmacological characteristics of the studied drugs that stimulate mental activity, the relationship of their effect with changes in visual function seems obvious, which makes it possible to raise the question of the advisability of taking into account the light and color sensitivity of the retina for a comprehensive assessment of both the mental state and the pharmacodynamics of the drugs, stimulating mental activity.

CONCLUSION: Thus, it is legitimate to conclude that taking into account the light and color sensitivity of the retina can be one of the quantitative criteria for the severity and effectiveness of psychopharmacotherapy.

Keywords: caffeine; piracetam; Bilobil®; campimetry; retina.

To cite this article:

Ovanesov KB, Shabanov PD. Retina photosensitivity indexes as an objective indicator of expression of psychostimulating effect. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):313–326. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193313-326>

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная психостимуляция, к которой нередко прибегают в настоящее время, обусловлена различными социальными и медицинскими факторами. Это и естественная утомляемость вследствие чрезмерных психоэмоциональных и информационных нагрузок, прогрессирующих в современном обществе, и распространение когнитивных нарушений различной природы, и ряд других негативных факторов. При помощи стимуляторов психических процессов можно повысить как работоспособность мозга здорового человека, так и пациента с признаками органической умственной недостаточности. Однако в этой связи актуализируется проблема адекватной оценки эффективности препаратов [1, 2, 22, 24]. Отсутствие надежных критериев при анализе полученных сдвигов существенно усложняет задачу. Наибольшей популярностью пользуются специальные тесты-опросники, способные выявить отдельные составляющие эмоционального статуса человека [18, 20]. Однако в данном случае необходимо делать поправку на неизбежные субъективные факторы, что побуждает к поиску надежных количественных показателей, способных дать в большей или меньшей степени реальное представление при трактовке результатов лекарственной психостимуляции.

В связи с этим достаточно оригинальной представляется идея о влиянии психотропных средств на функциональное состояние сетчатки глаза человека. Предполагать возможность ее непосредственного вовлечения в фармакологический ответ позволяет тот факт, что сетчатка, по существу, является частью мозга, вынесенной на периферию и содержащей широкий набор тех же нейромедиаторных систем [4, 9, 23], и потому может быть точкой приложения в действии психотропных препаратов. Косвенным подтверждением тому служит значительная частота ретинопатий, которые аккомпанируют разным видам психофармакотерапии [11].

Один из возможных способов определения вклада зрительной системы в формирование психофармакологического эффекта — это оценка светочувствительности сетчатки и ее способности к цветоразличению на фоне применения препаратов, характер вмешательства которых в ретинальные нейрохимические процессы известен заранее, и, по возможности, соотнести результаты с оценкой эмоционального состояния испытуемых. Так, согласно некоторым данным, антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепиновые транквилизаторы, психомоторные стимуляторы и ноотропы располагают клеточным механизмом действия, который позволяет им прямо вмешиваться в деятельность сетчатки, а потому модулировать различные свойства света.

Исходя из этих соображений, в работе, проведенной с участием добровольцев, мы обобщили собственные данные о влиянии некоторых стимуляторов психических

процессов (кофеин, пирацетам, Билобил®) на функциональное состояние сетчатки, регистрируемое кампиметрическим методом. Такой подход поможет не только продемонстрировать заинтересованность ретинальных нейромедиаторов в реализации действия веществ, но и дать объективные критерии их эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с участием 94 клинически здоровых молодых (в возрасте 19–23 лет) добровольцев. С этой целью использовали программный компьютерный комплекс «Окуляр», позволяющий в автоматизированном режиме регистрировать порог яркостной чувствительности (ПЯЧ) сетчатки глаза, измеряемые в $\text{кд}/\text{м}^2$, и ее способность к цветоразличению, выражавшуюся в условных единицах яркости (у.е.я.) монитора и время зрительно-моторной реакции (ВЗМР). Реализация программы посредством цветового дисплея компьютера давала возможность определять указанные параметры в каждой точке поля зрения, как в целом, так и изолированно в макулярной области ($0-5^\circ$) и на периферии ($6-21^\circ$) сетчатки [25]. Программа не требует дополнительных приборов и включает средства стимуляции (монитор), регистрации, сбора, хранения, обработки и графического представления данных. В результате исследования получали секторограмму, характеризующую световоспринимающую способность различных отделов сетчатки (рис. 1) и их цифровое выражение в автоматизированном заключении с комментариями.

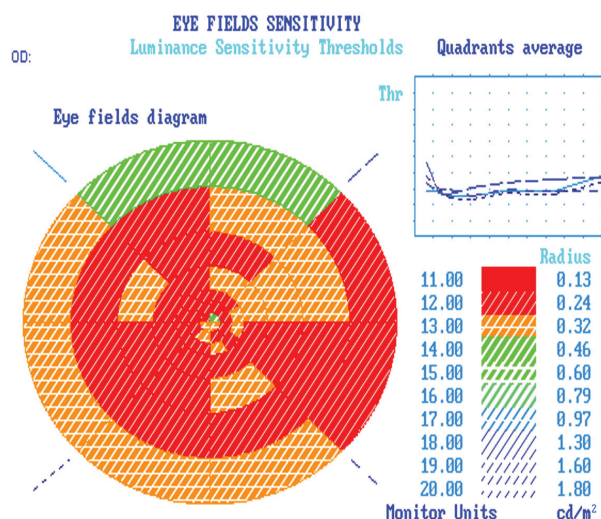


Рис. 1. Кампиметрическая секторограмма порога яркостной чувствительности сетчатки глаза человека (поле зрения от 0 до 21°). Цифрами слева обозначены условные единицы яркости монитора, а справа — соответствующие им истинные значения в $\text{кв}/\text{м}^2$. Цветные прямоугольники между цифровыми колонками обозначают светочувствительность каждого отдела сетчатки в исследованном поле зрения. Разными цветами на секторограммах представлены участки с нормальной (красно-желтые) и измененной (зелено-синие) светочувствительностью от нормы до абсолютной скотомы

С помощью данного метода можно неинвазивно оценивать ряд параметров в работе сетчатки у здоровых людей разного возраста и субъектов с эмоциональными и неврологическими расстройствами. Несомненное достоинство метода — его техническая простота в сочетании с высокой информативностью. В отличие от существующих психофизических методов исследования световой и цветовой чувствительности, компьютерная кампиметрия использует время сенсомоторной реакции как для измерения порогов световой и цветовой чувствительности, так и для уравнивания по яркости стимула и фона в каждой точке поля зрения от 0 до 21°.

Для оценки психофизиологических показателей испытуемых использовали специальные опросники. Они позволяли выявить уровень личностной и реактивной тревоги (по методике Спилберга–Ханина) [20] и с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [30], объем слуховой памяти [21], состояние сна [10], корректурный тест.

Лекарственные вещества, использовавшиеся в работе, относились к группе стимуляторов психических процессов — психомоторный стимулятор кофеин, препараты с ноотропными свойствами пирацетам, Билобил® (стандартный экстракт из листьев растения Гинкго билоба) и эпифизарный гормон мелатонин в виде препарата Мелаксен®, в спектре психотропной активности которого, помимо успокаивающего и антидепрессивного, присутствует еще и ноотропный эффект [3].

Тестирования проводили до и после использования препаратов. Длительность приема в каждой серии варьировала от однократного использования до нескольких недель и зависела от поставленных задач и особенностей действия лекарств.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента [8] и критерия знаков [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кампиметрическая оценка зрительных функций здорового человека

В наших исследованиях у молодых здоровых испытуемых ПЯЧ сетчатки и ее способность к восприятию световых стимулов оказывалась максимальной в центральных областях сетчатки и постепенно снижалась к периферии. Данные колебания оказывались весьма существенными и могли отличаться в 1,5–2 раза. Надо сказать, что в большинстве случаев повторные кампиметрические определения одним и тем же субъектам мало отличались от первоначальных, что свидетельствует о достаточной стабильности получаемых результатов [5]. Здоровые люди контрольной группы лучше воспринимали синие и ахроматические стимулы, о чем свидетельствовали низкие величины порогов

чувствительности по этим цветам. Не обнаружено разницы между правым и левым глазами. Применение плацебо испытуемыми мало сказывалось на цветовоспринимающих свойствах сетчатки [15].

Свето- и цветочувствительность у лиц, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ)

Вполне очевидно, что зрительное восприятие может изменяться при различных патологических состояниях и влиять на развитие и протекание процесса. В наших исследованиях приняли участие испытуемые, имеющие в анамнезе ЧМТ, и была предпринята попытка оценить их зрительные функции в сравнении со здоровыми добровольцами. В опытах приняли участие 18 человек обоего пола после ЧМТ различной степени тяжести в возрасте 19–24 лет. Все испытуемые были разделены на две подгруппы. В первую входили 8 человек, перенесших легкое сотрясение мозга. Вторую группу составили 10 человек, имевших в анамнезе ЧМТ средней тяжести. Данные их первичных определений сравнивали с показателями в контрольной группе молодых испытуемых (24 человека), описанными ранее, и между собой. Оценивали световосприятие и способность к цветоразличению [17].

Светочувствительность. Как свидетельствуют полученные результаты, первоначальные значения регистрируемых показателей у лиц, перенесших легкую травму мозга, были практически такими же, как у здоровых людей. После более тяжелой травмы исходные значения порога светочувствительности были хуже в среднем на 32 %, что очевиднее сказывалось в периферических отделах сетчатки. Данное отличие было статистически достоверным по всему полю зрения как в сравнении со здоровыми испытуемыми, так и с группой лиц, перенесших легкое сотрясение мозга [17].

Цветоразличение. Перенесенная травма, в зависимости от ее тяжести, неодинаково влияла на способность различать цвета. Как свидетельствуют полученные результаты, легкое сотрясение мозга существенно не сказывалось на данном показателе. Исходные значения порогов по всем четырем цветам были близки к результатам, полученным у здоровых добровольцев. Очевидно, в таких случаях в процессе лечения и реабилитации практически полностью компенсировалось нарушение функций зрительного анализатора (табл. 1). Хотя необходимо отметить, что данные значения были достаточно индивидуальны [19].

Более тяжелая травма гораздо заметнее сказывалась на цветоразличении. Величина порогов по всем цветам существенно превышала показатели, полученные как у здоровых людей, так и у лиц после легкой ЧМТ: синие стимулы воспринимались хуже на 35 %, зеленые — на 20 %, красные — на 18 %, белые (ахроматические) — на 32 %. Статистический анализ подтвердил высокую достоверность отличий абсолютных величин

Таблица 1. Цветоразличительная функция сетчатки у здоровых добровольцев и лиц с последствиями черепно-мозговой травмы ($M \pm m$)

Цвет стимула	Здоровые испытуемые	Лица с легкой травмой мозга	Лица с последствиями травмы средней тяжести
Синий	5,977 $\pm$ 0,213	5,376 $\pm$ 0,381	8,283 $\pm$ 0,876*
Зеленый	10,524 $\pm$ 0,443	10,900 $\pm$ 0,405	13,622 $\pm$ 0,73**
Красный	13,041 $\pm$ 1,522	12,362 $\pm$ 0,42	15,122 $\pm$ 0,765**
Ахроматический	5,812 $\pm$ 0,162	5,046 $\pm$ 0,232	7,383 $\pm$ 0,648**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с результатами у здоровых испытуемых.

Примечание. Представлены абсолютные величины порогов яркостной чувствительности каждого из исследованных цветов в среднем по группе испытуемых (в условных единицах яркости монитора).

показателей (табл. 1). Это может свидетельствовать, что даже большой срок, прошедший после перенесенной травмы, не способствовал компенсации зрительных нарушений.

Таким образом, мозговая травма, даже спустя длительный временной промежуток, отрицательно сказывается на характере зрительных функций. У таких лиц все показатели функционирования зрительной системы (свето- и цветочувствительность) были хуже, чем у здоровых людей, причем выраженность наблюдаемых сдвигов была отчетливее после более тяжелой ЧМТ.

Влияние кофеина на зрение здорового человека

Светочувствительность и время зрительно-моторной реакции. В исследовании принимали участие 24 здоровых молодых мужчины в возрасте 19–24 лет (студенты-медики) без патологии зрения. Все обследуемые составили 4 равные по численности подгруппы: в двух группах испытуемые получали кофеин (0,2 г или 0,4 г в таблетках), в остальных по той же схеме плацебо слепым методом. Наличие двух контрольных групп обусловлено тем, что тестирование производили в разные месяцы (июль и сентябрь), а это требовало в каждом случае собственного контроля.

Использована следующая схема исследования. Вначале каждому испытуемому для определения умственной работоспособности предлагали корректурный тест, после чего приступали к кампиметрической оценке светочувствительности сетчатки. Затем orally назначали кофеин либо плацебо и спустя 30–40 мин в той же последовательности повторяли определения. В одни и те же часы (10.00–14.00) испытания проводили с участием двух добровольцев, один из которых получал кофеин, а второй слепым методом плацебо. В связи с тем, что настоящая работа направлена на оценку эффектов психостимулирующего агента, и психотерапевтическую сторону самого факта приема лекарственного вещества нельзя игнорировать, детальнее проанализированы результаты в контроле (использование плацебо) по всем исследованным параметрам зрительной функции.

Как установлено, после назначения плацебо происходили разнонаправленные колебания порога светочувствительности, практически у всех лиц не превышавшие 2 %. При этом чаще (45 %) отмечено понижение, реже (29 %) повышение светочувствительности глаза либо отсутствие сдвигов (26 %). В среднем на периферии (6–21°) величина порога оказалась на 0,02 кд/м² выше, чем в центре (0–5°) сетчатки. Сравнение суммарной величины порогов по всему полю зрения для левого и правого глаза свидетельствовало об отсутствии различий между ними.

Время реакции на зрительный стимул по обследованной группе в целом (с учетом определений на каждом глазе в отдельности) после использования плацебо также менялось разнонаправленно. Примерно в равном числе случаев имела тенденция к укорочению, удлинению и отсутствию изменений. Интересно было определить существование связи между направленностью сдвига величины порога светочувствительности и временем зрительно-моторной реакции. Оказалось, что несколько чаще (54 % случаев) такая зависимость не выявлялась, то есть снижению величины порогов световосприятия могло соответствовать удлинение времени реакции на стимул и наоборот.

Исходные параметры корректурного теста (коэффициенты точности и работоспособности, скорость переработки информации) у отдельных испытуемых отличались заметной вариабельностью. Учитывая незначительность сдвигов величины порогов световосприятия при повторном тестировании, представлялось сложным установить, в какой мере коррелировали показатели зрительной функции и психической деятельности. Тем не менее у двух испытуемых с наиболее выраженным снижением порогов яркостной чувствительности найдено одновременное возрастание коэффициентов точности и работоспособности. Однако у двух других лиц, обнаруживших некоторое повышение величины порогов в повторных исследованиях, не отмечено каких-либо однонаправленных изменений основных параметров корректурного теста.

Оценка эффектов кофеина оказывалась затруднительной, если принять во внимание, что контингент испытуемых комплектовался из здоровых молодых людей с высокими показателями светочувствительности, которые

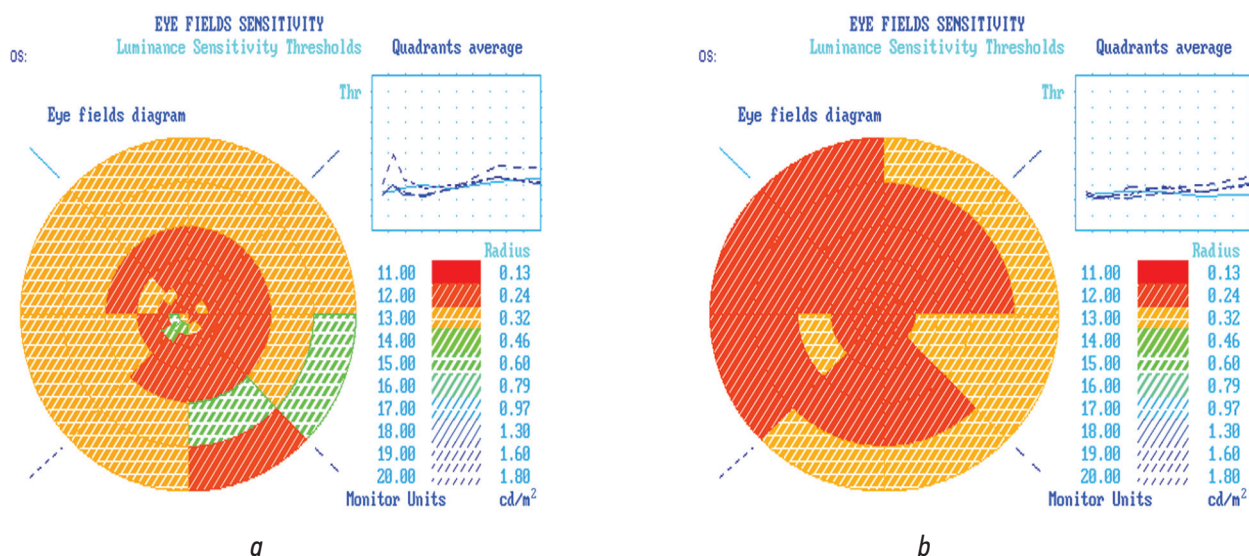


Рис. 2. Секторограммы испытуемого М., 21 год: *a* — до приема кофеина; *b* — после приема кофеина (0,4 г)

априори не могли существенно улучшаться под действием препарата. Первичные секторограммы одного из них иллюстрируют данное утверждение (рис. 2, *a*).

В низкой дозе кофеин в среднем вызывал незначительное снижение порога яркостной чувствительности при отсутствии изменений со стороны времени зрительно-моторной реакции. С увеличением дозы вещества тенденция к повышению светочувствительности сетчатки заметно возрастала. Это проявлялось в более отчетливом суммарном снижении порогов световосприятия для обоих глаз (на 0,042 кд/м²), хотя и не принимавшем статистически значимого характера при оценке по Стьюденту. Достоверные (при $p < 0,05$) изменения в таком случае выявлялись при использовании критерия знаков, поскольку возрастание светочувствительности глаза найдено в 85 % случаев (в контроле лишь 29 %). На периферии сетчатки сдвиг абсолютной величины порогов был выражен незначительно (на 0,005 кд/м²) сильнее. Данный факт хорошо иллюстрируется при помощи секторограмм одного из испытуемых до и после применения высокой дозы препарата (рис. 2). Вместе с тем кофеин (0,4 г), ускоряя моторный ответ на зрительный стимул, достоверно снижал время сенсомоторной реакции.

Отдельные параметры корректурного теста слабо менялись под влиянием низкой дозы кофеина, с увеличением же дозировки отмечена недостоверная тенденция к увеличению коэффициентов точности и работоспособности, а также скорости переработки информации по сравнению с результатами соответствующих контрольных определений. Однако индивидуальный анализ показателей зрительной функции и умственной работоспособности не позволил выявить четких однонаправленных перестроек: снижение абсолютной величины порога яркостной чувствительности могло сочетаться как с улучшением, так и, наоборот, с ухудшением выполнения корректурного теста.

Таким образом, в более высокой дозе кофеин вызывал повышение светочувствительности сетчатки и укорачивал латентность двигательного ответа на зрительные стимулы [5].

Цветоразличение. Исследования проводились по той же самой схеме, что и в предыдущем случае, и с участием тех же испытуемых, которые параллельно оценке светочувствительности выполняли пробу на цветоразличение.

Как уже отмечалось ранее, в спокойном состоянии испытуемые достаточно индивидуально реагировали на стимулы разного цвета, что проявилось достаточно большой вариабельностью абсолютной величины порогов чувствительности к исследованным цветам. Судя по абсолютной их величине, 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 испытуемыми мало сказывалось на цветовоспринимающих свойствах сетчатки. По сравнению с первоначальными значениями показатели либо вовсе не менялись, либо колебания их величины были крайне незначительными. Причем это касалось всех четырех обследованных цветов. В целом можно лишь отметить, что при суммарной оценке наблюдалась тенденция к незначительному снижению величины порогов, что может свидетельствовать о некотором научении при повторном тестировании. Вместе с тем индивидуальный анализ продемонстрировал разнонаправленные изменения показателей по разным цветам, хотя колебания значений в подавляющем большинстве

случаев не превышали 1–1,5 у.е.я. монитора, что составляло не более 3–5 % исходной величины.

После приема плацебо восприятие белых (ахроматических) стимулов было очень близко к исходному уровню практически во всех наблюдениях. Слабые тенденции к увеличению порога отмечены лишь в 25 % случаев (по результатам в двух контрольных группах), тогда как снижался он в 45,8 % наблюдений, а в трети случаев результаты вообще не отличались от первоначального уровня. Направленность сдвигов в макулярной области сетчатки и на периферии как правило совпадала.

Сходная тенденция отмечена и в случае с синими стимулами, хотя имелись и свои отличия. Так, увеличение порога чувствительности наблюдали в 33,4 % случаев, в то время как снижение — в 50 %, в 16,6 % наблюдений изменения отсутствовали.

Анализ данных по зеленому цвету также не выявил каких-либо особенностей изменения его восприятия после использования плацебо. Повышение величины порогов наблюдали в 25 % случаев, снижение — в 50 %, и в 25 % изменений не отмечено. Сходство между синим и зеленым цветами в направленности сдвига лишь подтверждает сведения из литературы, согласно которым восприятие этих двух цветов при различных воздействиях меняется однонаправленно.

Несколько иначе на фоне приема плацебо изменялась чувствительность к красным стимулам, когда наблюдалось в тех же 25 % случаев, что и с синим и зеленым цветами, однако у оставшихся 75 % имела место достаточно отчетливая тенденция к снижению величины порогов восприятия. Этот сдвиг коррелировал с суммарными изменениями светочувствительности сетчатки, когда также использовались красные стимулы, но на черном фоне.

Таким образом, можно констатировать, что цветоразличительная функция сетчатки не изменяется под действием плацебо и является достаточно постоянной.

Прием малой дозы кофеина (0,2 г) мало сказывался на параметрах цветоразличительной функции сетчатки. Величина порогов цветовосприятия слабо изменялась в сравнении с исходными значениями. Если же оценивать наблюдаемые тенденции, то можно отметить, что в случаях с синим, красным и ахроматическим стимулами величина порогов чувствительности к ним практически совпадала с первоначальными данными, и лишь незначительно повышалась чувствительность к зеленому, причем более заметно на периферии (недостаточно даже по критерию знаков). Как в контрольной, так и в опытной группах в 33 % случаев имело место повышение абсолютной величины порогов. В целом можно заключить, что применение малой дозы кофеина (0,2 г) по своим эффектам мало отличалось от плацебо. Видимо, высокий исходный функциональный уровень испытуемых, без предварительного утомления, не позволил в полной мере проявиться стимулирующему эффекту препарата.

Более заметные сдвиги получены у испытуемых, принимавших кофеин в большей дозе (0,4 г), причем резче для красного и зеленого цветов, в отличие от синего и ахроматического, которые менялись незначительно. Абсолютная величина порога чувствительности на зеленый цвет снизилась в целом на 7 % от первоначального уровня, а критерий t был достаточно высок (1,36). Хотя оценка при помощи критерия знаков не подтвердила значимости сдвига, однако для достоверности результата (при $p < 0,05$) не хватило всего одного значения. Среди испытуемых опытной группы оказался один, который, видимо, неадекватно отреагировал на большую дозу кофеина, и продемонстрировал увеличение ПЯЧ на обоих глазах. Если не принимать во внимание это наблюдение, то сдвиг (по критерию знаков) окажется достоверным.

Достаточно отчетливое снижение величины порогов получено при предъявлении красных стимулов. Абсолютное их значение снизилось в целом на 13,3 % от первоначального. Критерий t также оказывался высоким (1,73 на периферии и 1,63 в целом), хотя и недостаточным для подтверждения достоверности по Стьюденту. Сравнение результатов при помощи критерия знаков свидетельствовало о достоверности снижения суммарной величины порогов чувствительности по красному цвету как изолированно в различных отделах сетчатки, так и в целом по всему полю зрения ($p < 0,05$).

Таким образом, ориентируясь на полученные результаты, можно заключить, что кофеин в большей из исследованных доз (0,4 г) снижал абсолютную величину порогов чувствительности по всем исследованным цветам. Самая отчетливая тенденция показана при оценке восприятия зеленых и красных стимулов [15].

Учитывая тот факт, что в нашем исследовании участвовали молодые люди в исходно хорошем функциональном состоянии, достоверность большинства сдвигов не подтверждается традиционными способами статистической оценки. Известно, что эффект психомоторных стимуляторов лучше всего проявляется при умственной недостаточности, либо в случае интенсивной умственной или физической нагрузки [2].

Пирацетам и зрительные функции у лиц, перенесших черепно-мозговую травму

Светочувствительность и время зрительно-моторной реакции. Исследования проведены с участием 22 пациентов обоего пола после ЧМТ различной степени тяжести в возрасте 19–24 лет. Все они получали курс терапии пирацетамом длительностью 4 нед. по назначению лечащего врача. До начала приема препарата у всех испытуемых определяли порог яркостной чувствительности сетчатки и время сенсомоторной реакции. После этого все испытуемые были разделены на три подгруппы. В первую входило 8 человек, перенесших легкое сотрясение мозга. Вторую подгруппу составили

Таблица 2. Влияние пиретама на показатели светочувствительности, цветоразличения и скорость зрительно-моторной реакции у лиц с последствиями черепно-мозговой травмы ($M \pm m$)

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	Прием вещества		Прием вещества		Прием вещества	
	до	после	до	после	до	после
Светочувствительность, кд/м ²						
Поле зрения:						
0–5°	0,3331 ± 0,0756	0,2787 ± 0,0396*	0,2633 ± 0,0123	0,2583 ± 0,0151	0,3224 ± 0,1153	0,3188 ± 0,1152
6–21°	0,3983 ± 0,0957	0,2999 ± 0,0614*	0,2723 ± 0,0178	0,2669 ± 0,0164	0,3381 ± 0,1199	0,3302 ± 0,1214
0–21°	0,3736 ± 0,0849	0,306 ± 0,0551*	0,2766 ± 0,032	0,2607 ± 0,0122	0,3323 ± 0,1176	0,33 ± 0,1244
Время зрительно-моторной реакции, с						
Реакция	0,597 ± 0,2167	0,453 ± 0,1417*	0,5125 ± 0,1146	0,4363 ± 0,1043*	0,4375 ± 0,1028	0,4275 ± 0,0991
Цветоразличение, у.е.я.						
Цвет стимула:						
синий	8,283 ± 0,876	5,262 ± 0,306**	5,376 ± 0,381	4,011 ± 0,196**	5,663 ± 0,71	5,375 ± 0,692
зеленый	13,622 ± 0,73	10,908 ± 0,39**	10,900 ± 0,405	9,044 ± 0,332**	10,588 ± 0,446	10,036 ± 0,513
красный	15,122 ± 0,765	12,677 ± 0,443*	12,362 ± 0,42	10,10 ± 0,452**	12,125 ± 0,382	11,638 ± 0,474
белый	7,383 ± 0,648	5,085 ± 0,267**	5,046 ± 0,232	3,822 ± 0,19**	5,213 ± 0,583	5,025 ± 0,51

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с исходными результатами.

Примечание. I и II — лица, получавшие пиретам с последствиями ЧМТ средней и легкой степени соответственно; III — контрольная группа (прием плацебо).

10 человек, имевших в анамнезе травму средней степени тяжести. Контрольную группу представляли 4 человека с травмой средней тяжести и получавшие вместо пиретама по аналогичной схеме плацебо слепым методом. После окончания приема препарата вновь оценивали состояние зрительного анализатора. Исследование выполнено в осенние и зимние месяцы в дневное время суток. Данные определений подвергали количественной обработке с использованием критерия знаков.

Как продемонстрировали полученные результаты, первоначальные значения регистрируемых показателей у лиц, перенесших легкую ЧМТ, были практически такими же, как у здоровых людей. После более тяжелой травмы исходные значения порогов светочувствительности были хуже в среднем на 32 %, что очевидно сказывалось в парамакулярной области сетчатки. В этой же группе испытуемые существенно медленнее реагировали и на предъявляемый зрительный стимул (табл. 2).

Применение плацебо у лиц с травмой средней степени тяжести не привело к заметным изменениям регистрируемых показателей. Согласно ранее полученным результатам, прием плацебо у здоровых испытуемых точно так же не вызывал существенных изменений величин порогов световосприятия и скорости реакции на зрительный стимул. Сравнение суммарной величины показателя по всему полю зрения не выявило отличий между правым и левым глазами, что позволяло не дифференцировать эти значения при анализе

результатов. После использования плацебо и порог светочувствительности, и ВЗМР практически не отличались от первоначальных значений. Этот факт свидетельствует о достаточно устойчивых изменениях функционирования зрительного аппарата после травмы. Возможно, такого рода нарушения сохраняются в течение всей последующей жизни, поскольку обследования испытуемых проводились зачастую спустя несколько лет после перенесенной травмы.

Пиретам способствовал улучшению зрительных функций, однако выраженность его эффекта в различных группах отличалась. Очень незначительно (на 6 %) улучшалось световосприятие и немного заметнее (на 15 %) скорость реагирования на зрительный стимул у пациентов, перенесших легкую травму мозга. Вероятно, в этом случае приходилось иметь дело с отсутствием серьезных отклонений в функциональном состоянии зрительного анализатора и определенной компенсацией патологических сдвигов после травмы.

В группе испытуемых с более тяжелой мозговой травмой улучшение зрительных функций было гораздо заметнее. Порог световосприятия снижался, в сравнении с исходными данными, на 25 %, что свидетельствовало о существенном улучшении светочувствительности. Такой сдвиг был характерен для всех без исключения испытуемых. Проиллюстрировать данное положение можно на примере испытуемого П., перенесшего травму мозга средней степени тяжести. Секторограмма сетчатки правого глаза у него свидетельствовала о достаточно

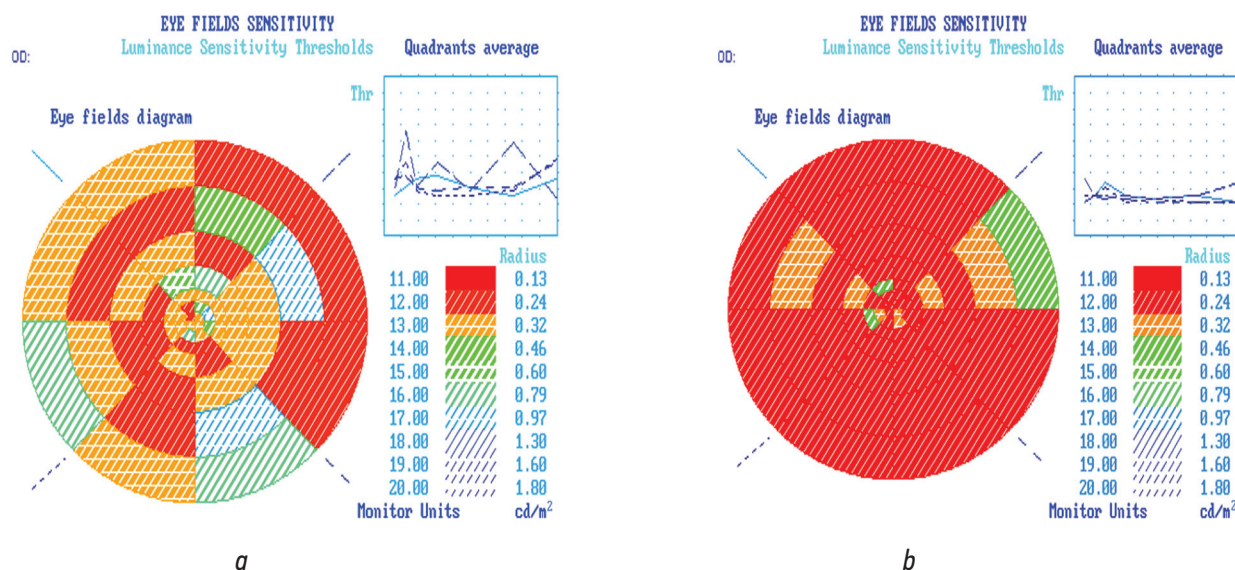


Рис. 3. Секторограммы порогов яркостной чувствительности испытуемого П., перенесшего черепно-мозговую травму средней тяжести: *a* — до использования пирацетама; *b* — после использования пирацетама

отчетливом снижении светочувствительности практически по всему полю зрения, в том числе в макулярной области (рис. 3, *a*). В среднем по всей обследованной области сетчатки величина порога составила 0,3942 кд/м². Пирацетам после 4-недельного применения существенно видоизменил характер секторограммы. Величина порога снизилась до 0,296 кд/м² (рис. 3, *b*). Статистическая обработка в целом по группе с использованием критерия знаков продемонстрировала достоверность данного сдвига. В среднем так же (приблизительно на 25 %) ускорялась и зрительно-моторная реакция, что можно расценить как следствие одновременной стимуляции двигательных функций (табл. 2) [17].

Таким образом, пирацетам, использовавшийся для коррекции отдаленных неврологических последствий травмы, улучшал светочувствительность сетчатки глаза и скорость реагирования на предъявляемый световой стимул. Выраженность эффекта вещества была выше у лиц, с последствиями более тяжелой травмы мозга [17].

Цветочувствительность. Оценку цветочувствительности производили параллельно регистрации световосприятия по аналогичной схеме. О функциональной активности сетчатки судили по порогу чувствительности к стимулам четырех цветов [синий, зеленый, красный и белый (ахроматический)]. Учитывали данные изолированно в макулярной (0–5°) области сетчатки. Состояние периферических отделов представлялось нам менее важным, поскольку именно в макулярном отделе концентрация колбочек (фоторецепторов, отвечающих за восприятие цветов) максимальна.

Исследование выполнено в осенние и зимние месяцы в дневное время суток. Данные определений подвергали статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

В соответствии с описанными выше фактами, здоровые люди контрольной группы лучше воспринимали синие и ахроматические стимулы, о чем свидетельствовали низкие величины порогов по этим цветам. Применение плацебо испытуемыми мало сказывалось на цветовоспринимающих свойствах сетчатки.

Перенесенная травма мозга, в зависимости от ее тяжести, неодинаково влияла на способность различать цвета. Как свидетельствуют полученные результаты, легкое сотрясение мозга существенно не сказывалось на данном показателе. Исходные значения порогов восприятия по всем четырем цветам были близки результатам, полученным на здоровых добровольцах. Очевидно, в таких случаях в процессе лечения и реабилитации практически полностью компенсировалось нарушение функций зрительного анализатора (табл. 2).

Более тяжелая травма гораздо заметнее сказывалась на цветоразличении. Величина ПЯЧ по всем цветам существенно превышала показатели, полученные как у здоровых людей, так и у лиц после легкого сотрясения мозга: синие стимулы воспринимались хуже на 35 %, зеленые — на 20 %, красные — на 18 %, белые (ахроматические) — на 32 %. Статистический анализ подтвердил высокую достоверность отличий абсолютных величин показателей. Это может свидетельствовать, что даже длительный временной промежуток, прошедший после перенесенной травмы, не способствовал компенсации зрительных нарушений.

Пирацетам существенно улучшал цветоразличительную способность сетчатки независимо от тяжести перенесенной травмы. Как в случае легкого сотрясения мозга, так и при более тяжелой травме с высокой степенью достоверности снижались величины порогов по всем исследованным цветам (табл. 2). Это обстоятельство свидетельствует о выраженном улучшении работы

фоторецепторов и, в частности, колбочкового аппарата макулярной области сетчатки.

Если оценивать улучшение восприятия каждого из цветов, то выявляется следующая картина. Величина порога на стимулы синего цвета снижалась в среднем на 36 % у лиц после травмы средней степени тяжести и на 25 % после легкой. Для стимулов зеленого цвета эти показатели соответствовали 20 и 17 %, для красного цвета — 16 и 18 %, для белого (ахроматического) — 31 и 24 % соответственно.

Полученные результаты можно продемонстрировать на примере испытуемой Т., перенесшей ЧМТ средней степени тяжести. Величины ПЯЧ по всем четырем цветам достаточно выражено падали после приема пирacetамa. Так, абсолютное значение ПЯЧ для синего цвета снизилось с 14,9 до 5,3 у.е.я. монитора (или на 64 %), зеленого — с 20,1 до 10,9 (или на 46 %), красного — с 18,6 до 12,9 (или на 31 %), и белого — с 11,0 до 5,1 (или на 54 %).

В группе испытуемых, принимавших плацебо, не отмечено улучшения цветоразличительной функции, а абсолютные величины показателей оставались приблизительно на исходном уровне.

Таким образом, у людей, перенесших ЧМТ, снижалась способность сетчатки глаза к цветовосприятию. Пирacetам улучшал цветовосприятие сетчаткой глаза. Выраженность эффекта вещества была отчетливее у лиц с более тяжелыми повреждениями мозга [19].

Как следует из приведенных данных, психомоторный стимулятор кофеин, по кампиметрическим данным, повышал ретинальную свето- и цветочувствительность. Применение ноотропного препарата пирacetамa ликвидировало зрительные нарушения у людей с последствиями ЧМТ. Эффект был отчетливее выражен у лиц с более тяжелым поражением головного мозга.

Влияние Билобила и мелатонина на фоточувствительность у испытуемых, перенесших черепно-мозговую травму

Еще одним препаратом, ноотропные свойства которого достаточно хорошо аргументированы в экспериментальных и клинических условиях, является стандартный экстракт из листьев растения гинкго билоба Билобил® [13, 14, 27, 29]. В нашем исследовании оценивали его влияние на светочувствительность и психические функции молодых людей, перенесших в анамнезе ЧМТ. Тестирование предполагало сравнение по указанным параметрам активности Билобила с препаратом эпифизарного гормона мелатонина Мелаксеном, у которого, помимо успокаивающего и антидепрессивного, показан еще и ноотропный эффект [3].

В тестированиях принимали участие 48 добровольцев (студенты-медики обоего пола в возрасте 19–23 лет), которые перенесли в анамнезе ЧМТ различной тяжести, причем как характер самой травмы, так

и сроки, прошедшие после ее получения, существенно отличались (от родовой до 1,5–2-годовой давности). Факт травматизации мозга в большинстве случаев был зарегистрирован документально. Некоторые испытуемые имели в анамнезе несколько церебральных эксцессов.

Все испытуемые были разделены на две равные группы с целью проведения исследований в утренние (8.00–10.00) и вечерние (18.00–20.00) часы. В свою очередь каждая из них подразделялась на три подгруппы с равным числом участников. В 1-й группе (по 9 человек) — использовали мелатонин в форме препарата Мелаксен® (фирмы Unipharm, Inc., США, в дозе 0,75 мг один раз в сутки перед сном), во 2-й (по 9 человек) — Билобил® (фирмы KRKA, Словения, по 40 мг 3 раза в день), в 3-й (по 6 человек) — слепым методом назначали плацебо.

До и после двухнедельного использования препаратов у всех испытуемых кампиметрическим методом определяли световоспринимающую функцию сетчатки глаза, уровень реактивной тревоги и объем слуховой памяти.

Влияние на световосприятие. По данным нашего предыдущего исследования яркостной чувствительности у лиц, перенесших в анамнезе ЧМТ, отмечалось статистически значимое ограничение световосприятия (на 32 %), по сравнению со здоровыми испытуемыми [19].

С этим в целом совпадают результаты настоящей серии исследований, хотя при суммарной групповой оценке показателей снижение светочувствительности в этот раз было менее значительным. Видимо, у большинства испытуемых, оказавшихся под наблюдением, произошла полная или почти полная компенсация посттравматических нарушений зрения. Это побудило тщательнее проанализировать зрительную функцию у лиц, которые испытали в анамнезе более тяжелую травматизацию мозга.

В таких случаях наблюдалось отчетливое ухудшение процесса световосприятия. Примером может служить молодой человек К., 21 год, перенесший тяжелую ЧМТ за 8 лет до тестирования. Он демонстрировал резкое повышение порогов яркостной чувствительности сетчатки (1,2–1,7 кд/м² на периферии против обычных 0,5–0,8 кд/м² у здоровых испытуемых). Подобные сведения могут указывать на устойчивое сохранение ретинального дефекта даже спустя длительное время после травмы. Кроме того, у него, как и у остальных испытуемых, определение световоспринимающей функции глаза в разное время суток свидетельствовало, что в целом она оказывалась выше в конце дня [16].

При суммарной оценке кампиметрических показателей Мелаксен, в полном соответствии с ранее сделанными наблюдениями [6], заметно улучшал световосприятие. Подобный эффект отмечался не только в периферической, но и в центральной (макулярной) зонах сетчатки. По всему полю зрения показано статистически значимое

снижение абсолютной величины порогов яркостной чувствительности (в среднем с 0,69 до 0,58 кд/м², то есть на 16 %). Причем данный сдвиг отчетливее проявлялся в вечерние часы (понижение на 20 %), по сравнению с утренними определениями (лишь на 11 %).

Билобил по своей способности улучшать световосприятие несколько превосходил Мелаксен (порог яркостной чувствительности по всему полю зрения снижался с 0,72 до 0,55 кд/м², что составило 24 %). Наиболее очевидным подобный эффект оказывался, как и в предыдущем случае, в вечерние часы (понижение порога на 35 % против 11 % утром), а различие между данными повторного тестирования утром и вечером носило статистически значимый характер (рис. 4). Прием плацебо сопровождался лишь слабой, недостоверной, тенденцией к снижению абсолютной величины порога и этот сдвиг опять-таки был заметнее вечером [7].

Влияние на тревожность. При суммарной оценке реактивной тревоги у лиц, перенесших в прошлом ЧМТ, ее уровень был несколько выше (приблизительно на 25–30 %), чем у испытуемых контрольной группы. Примером может служить испытуемый К., 20 лет, имевший в анамнезе недавнюю травму средней степени тяжести и демонстрировавший высокий уровень тревожности (46 баллов, при норме не более 30). При этом у него и в целом по всей группе отмечено некоторое нарастание тревоги к вечеру, в сравнении с результатами утренних тестирований.

На большинство испытуемых Мелаксен оказывал отчетливое противотревожное действие (рис. 4). Суммарное снижение величины показателя, по сравнению с исходными значениями, составило 23 % (сдвиг достоверный). На фоне повышенного тревожного состояния эффект вещества оказывался еще значительнее. Например, у уже упомянутого испытуемого этот показатель под влиянием препарата мелатонина снизился вдвое. В основном противотревожная активность Мелаксена выявлялась в утренние часы, когда тревожность падала на 40 %, тогда как вечером ее ослабление было менее значительным (около 5 %).

По сравнению с Мелаксеном Билобил демонстрировал более заметные анксиолитические свойства (статистически значимое снижение показателя при суммарной оценке составило 35 %). При этом отчетливые суточные колебания фармакологического эффекта отсутствовали. Под влиянием плацебо сдвиги тревожности не носили достоверного характера.

Влияние на кратковременную память. В изученной группе лиц, имевших в прошлом ЧМТ, не наблюдалось заметных мнестических нарушений, что указывает на их достаточно хорошую компенсацию. Практически у всех испытуемых при первоначальном тестировании найдены высокие значения слуховой кратковременной памяти, которые мало отличались от показателей у здоровых людей. Тем не менее и в этих условиях Мелаксен отчетливо повышал количество правильно воспроизведенных

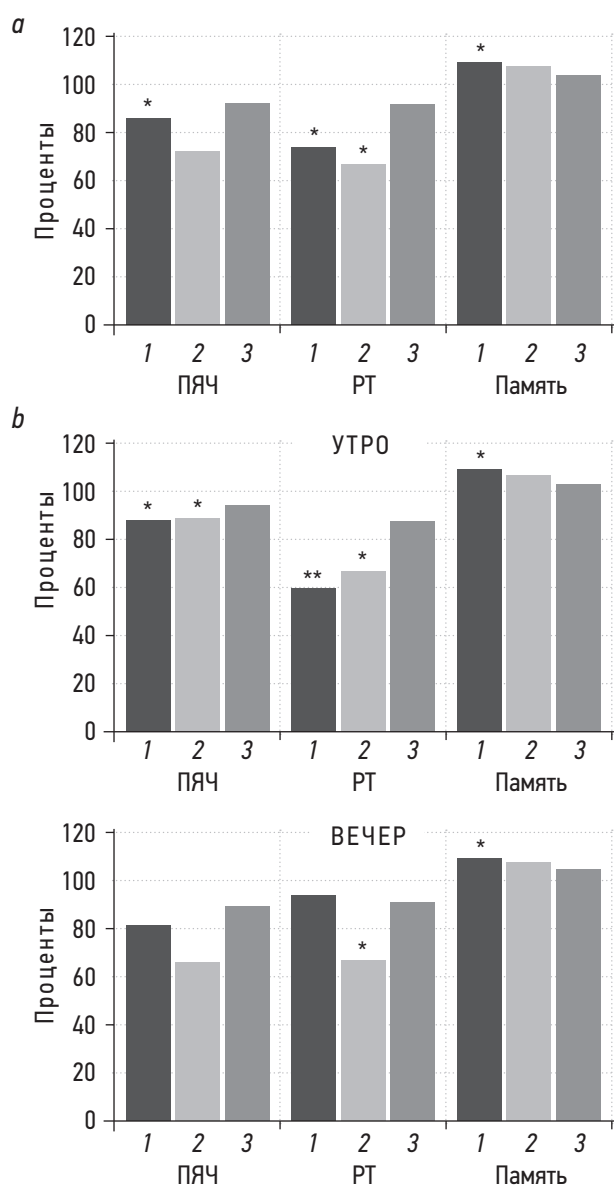


Рис. 4. Влияние мелатонина и Билобила на световосприятие, тревожность и память у лиц, перенесших черепно-мозговую травму: а — суммарные значения по всей группе испытуемых; б — данные утренних и вечерних определений. Столбиками указана динамика порогов яркостной чувствительности сетчатки (ПЯЧ), уровня реактивной тревожности (РТ) и памяти после использования мелатонина (1), Билобила (2) и плацебо (3) в % по отношению к результатам первого тестирования (100 %). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в сравнении с результатами первого определения

цифр (с 73 до 82 %; отличие достоверное). Действие гормонального препарата почти в равной степени проявлялось как в утренние, так и вечерние часы (рис. 4).

Билобил несколько улучшал данный показатель, но выраженность его эффекта была меньше, чем у Мелаксена и имела характер лишь недостоверной тенденции, причем также вне зависимости от времени суток. Как и по остальным критериям, назначение плацебо заметно не сказывалось на объеме памяти в обеих группах испытуемых [7].

Таким образом, согласно полученным результатам, эпифизарный гормон мелатонин в виде его препарата Мелаксена и клинически хорошо апробированный ноотропный агент — экстракт Гинкго билоба в исследовании на молодых людях, в прошлом подвергавшихся ЧМТ, обладают сходным профилем психотропного действия. Оба вещества одновременно улучшают зрительное восприятие, снижают тревожность и несколько оптимизируют память. Выявленная близость изученных препаратов и набор указанных свойств служат еще одним веским аргументом, чтобы отнести мелатонин к разряду средств, которые оптимизируют познавательную деятельность мозга [3].

Вопреки сложившимся представлениям, у Билобила оказалась слабо выражена мнемотропная активность. В принципе это совпадает с выводом, сделанным N.R. Burns и соавт. [26], по наблюдениям которых экстракт Гинкго билоба незначительно влиял на память молодых людей в сравнении с пожилыми лицами. Испытуемые же нашего исследования, в большинстве своем, будучи достаточно компенсированы, по психофизиологическим характеристикам мало отличались от здоровых субъектов того же возраста.

Вместе с тем нами обнаружено, что не только Мелаксен в соответствии с прошлыми наблюдениями [6] улучшал зрительное восприятие, но и Билобил был способен оказывать аналогичный эффект. Данный факт, несомненно, добавляет новую деталь в картину его ноотропной активности и подкрепляется сведениями, что у людей, особенно пожилого возраста, препарат увеличивает амплитуду вызванных зрительных потенциалов в коре больших полушарий [28].

Как установлено, помимо указанных моментов, для выраженности действия обоих изученных препаратов порой важным представляется состояние суточного периодизма. Особую значимость данное обстоятельство приобретает в случае регистрации светочувствительности сетчатки, которая, по нашим прежним оценкам [16], у молодых, клинически здоровых людей заметно повышается в конце дня. На таком фоне ответ на Мелаксен и Билобил проявлялся более отчетливо. В обнаруженной ритмичности фармакологического эффекта, видимо,

основную роль играют неодинаковые исходные величины порога яркостной чувствительности сетчатки в утренние и вечерние часы, а для Мелаксена дополнительное значение приобретает еще и характерная динамика выработки естественного гормона мелатонина эпифизом на протяжении суток с максимумом в ночные часы [3].

ВЫВОДЫ

1. В более высокой дозе кофеин (0,4 г) вызывал повышение светочувствительности сетчатки, на 7–13 % улучшал способность к цветовосприятию и укорачивал латентность двигательного ответа на зрительные стимулы.

2. У лиц, перенесших черепно-мозговую травму, снижалась способность сетчатки глаза к световосприятию и цветоразличению тем выраженнее, чем тяжелее было поражение мозга. Пирацетам, использовавшийся для коррекции отдаленных неврологических последствий травмы улучшал изученные показатели, а выраженность эффекта вещества была выше у лиц, перенесших более тяжелую травму мозга.

3. Мелаксен и Билобил при длительном использовании сходным образом повышали световоспринимающую функцию сетчатки глаза у молодых людей, перенесших в анамнезе черепно-мозговую травму. Данный эффект отчетливее проявлялся вечером по сравнению с утренними определениями. Одновременно оба изученных лекарственных препарата демонстрировали анксиолитическую активность и ограничивали реактивную тревогу.

4. Учет отдельных параметров работы сетчатки может считаться одним из критериев выраженности и эффективности стимуляторов психической активности, а влияние веществ на зрительную систему допустимо трактовать в качестве одного из компонентов их фармакодинамики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Руководство для врачей. М., 2002. 400 с.
2. Арушанян Э.Б. Психофармакология. В 2-х т. Т. 2. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2008. 559 с.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Мелатонин: биология, фармакология, клиника. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 396 с.
4. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Возможное участие зрительно-го аппарата в психофармакологическом эффекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. Т. 60, № 4. С. 76–82.
5. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Влияние кофеина на светочувствительность сетчатки глаза здорового человека // Физиология человека. 1999. Т. 25, № 5. С. 124–127.
6. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Мелатонин снижает порог светочувствительности сетчатки глаза человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. Т. 62, № 2. С. 58–60.
7. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б., Ованесова И.М. Сравнительное влияние мелатонина и билобила на световосприятие и психофизиологические показатели у лиц, перенесших в анамнезе че-

репно-мозговую травму // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70, № 2. С. 20–23.

8. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медицина, 1963. 152 с.

9. Бызов А.Л. Физиология сетчатки: нейромедиаторы и электрогенез. Клиническая физиология зрения. М.: Русомед, 1993. 12–26 с.

10. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. М.: Медицина, 1974. 383 с.

11. Гольдовская И.Л. Психотропная терапия и орган зрения. М.: Медицина, 1987. 128 с.

12. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990, 350 с.

13. Захаров В.В. Применение танакана при нарушениях памяти и внимания у пожилых // Терапевтический архив. 2002. Т. 74, № 12. С. 95–100.

14. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Синяков С.А., и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 66, № 1. С. 19–23.

15. Ованесов К.Б. Влияние кофеина на цветоразличительную функцию сетчатки добровольцев // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. Т. 61, № 6. С. 17–19.

16. Ованесов К.Б. Суточные колебания светочувствительности глаза человека и влияние на них кофеина // Материалы съезда Всероссийского физиологического общества им. И.П. Павлова. Ростов-на-Дону, 1998. 7–8 с.

17. Ованесов К.Б., Иванов А.В., Шикина И.Б., Щуровская И.Ю. Влияние пирацетама на светочувствительность сетчатки глаза и время зрительно-моторной реакции у лиц, перенесших черепно-мозговую травму // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65, № 6. С. 64–66.

18. Ованесов К.Б., Шабанов П.Д. Оценка ретиальной фоточувствительности как объективный показатель выраженности психодепримирующего эффекта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 211–220. DOI: 10.17816/RCF192211-220

19. Ованесов К.Б., Шикина И.Б., Арушанян Э.Б., Щуровская И.Ю. Влияние пирацетама на цветоразличительную функцию сетчатки глаза у лиц, перенесших черепно-мозговую травму // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66, № 4. С. 6–8.

20. Практическая психодиагностика (методики и тесты). Под ред. Д.Я. Райгородского. Самара: ИД Бахрах-М, 2001. 670 с.

21. Рогов Е.М. Настольная книга практического психолога в образовании. М.: Юрайт-Издат, 2012. 919 с.

22. Стал С.М. Основы психофармакологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 656 с.

23. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. М.: Мир, 1990. 239 с.

24. Шабанов П.Д. Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008. 416 с.

25. Шамшинова А.М., Нестерук Л.И., Ендриховский С.Н., и др. Цветовая кампиметрия в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва // Вестник офтальмологии. 1995. Т. 111, № 2. С. 24–28.

26. Burns N.R., Bryan J., Nettelbeck T. Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults // Hum Psychopharmacol. 2006. Vol. 21. No. 1. P. 27–37. DOI: 10.1002/hup.739

27. Clostre F. Ginkgo biloba extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000 // Ann Pharm Fr. 1999. Vol. 57. No. 1. P. 158–88.

28. Page J.W., Findley J., Crognale M.A. Electrophysiological Analysis of the Effects of Ginkgo Biloba on Visual Processing in Older Healthy Adults // J Gerontol Biol Sci. 2005. Vol. 60. No. 10. P. 1246–1251. DOI: 10.1093/gerona/60.10.1246

29. Stackman R.W., Eckenstein F., Frei B., et al. Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic Ginkgo biloba treatment // Exp Neurol. 2003. Vol. 184. No. 1. P. 510–520. DOI: 10.1016/s0014-4886(03)00399-6

30. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr Scand. 1983. Vol. 67. No. 6. P. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

REFERENCES

1. Aleksandrovskii YuA. *Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow; 2002. 400 p. (In Russ.)

2. Arushanyan EB. *Psikhofarmakologiya. V 2-kh tt. Vol. 2*. Stavropol: Izd-vo StGMU; 2008. 559 p. (In Russ.)

3. Arushanyan EB, Beier EhV. *Melatonin: biologiya, farmakologiya, klinika*. Stavropol: Izd-vo StGMU; 2015. 396 p. (In Russ.)

4. Arushanian EB, Ovanesov KB. The possible contribution of the visual apparatus to the psychopharmacological effect. *Experimental and clinical pharmacology*. 1997;60(4):76–82. (In Russ.)

5. Arushanian EB, Ovanesov KB. Vliyanie kofeina na svetochuvstvitel'nost' setchatki glaza zdorovogo cheloveka. *Human Physiology*. 1999;25(5):124–127. (In Russ.)

6. Arushanian EB, Ovanesov KB. Melatonin lowers the light sensitivity threshold of the human eye retina. *Experimental and clinical pharmacology*. 1999;62(2):58–60. (In Russ.)

7. Arushanian EB, Ovanesov KB, Ovanesova IM. Comparative action of melatonin and bilobil on light perception and some psychophysiological indices in patients with cerebral trauma anamnesis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2007;70(2):20–23. (In Russ.)

8. Belen'kii ML. *Ehlementy kolichestvennoi otsenki farmakologicheskogo ehffekta*. Leningrad: Meditsina; 1963. 152 p. (In Russ.)

9. Byzov AL. *Fiziologiya setchatki: neiromediatory i ehlektrogeenez. Klinicheskaya fiziologiya zreniya*. Moscow: Rusomed; 1993. P. 12–26. (In Russ.)

10. Vein AM. *Narusheniya sna i bodrstvovaniya*. Moscow: Meditsina, 1974. 383 p. (In Russ.)

11. Gol'dovskaya IL. *Psikhotropnaya terapiya i organ zreniya*. Moscow: Meditsina; 1987. 128 p. (In Russ.)

12. Lakin GF. *Biometriya*. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. 350 p. (In Russ.)

13. Zakharov VV. Primenenie tanakana pri narusheniyakh pamyati i vnimaniya u pozhilykh. *Therapeutic archive*. 2002;74(12):95–100. (In Russ.)

14. Neznamov GG, Teleshova ES, Sinyukov SA, et al. The effect of tanakan on the psychophysiological state of patients with asthenic disorders. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(1): 19–23. (In Russ.)

15. Ovanesov KB. The effect of caffeine on the color perception function of the retina in volunteers. *Experimental and clinical pharmacology*. 1998;61(6):17–19. (In Russ.)
16. Ovanesov KB. Sutochnye kolebaniya svetochuvstvitel'nosti glaza cheloveka i vliyaniye na nikh kofeina. *Materialy s''ezda Vserossiiskogo fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova*. Rostov-on-Don; 1998. P. 7–8. (In Russ.)
17. Ovanesov KB, Ivanov AV, Shikina IB, Shchurovskaya IYu. The effect of piracetam on the sensitivity of retina and the time of visual-motor reaction of patients with cerebrocraneal traumas. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(6):64–66. (In Russ.)
18. Ovanesov KB, Shabanov PD. Assessment of retinal photosensitivity as an objective indicator of expression psychodense effect. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2021;19(2):211–220. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF192211-220
19. Ovanesov KB, Shikina IB, Arushanyan EB, Shchurovskaya IYu. The effect of piracetam on the color-discrimination function of retina in patients with consequences of craniocerebral traumas. *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(4):6–8. (In Russ.)
20. Raigorodskii DYa, editor. *Prakticheskaya psikhodiagnostika (metodiki i testy)*. Samara: ID Bakhrakh-M; 2001. P. 1–670. (In Russ.)
21. Rogov EM. *Nastol'naya kniga prakticheskogo psikhologa v obrazovanii*. Moscow: Yurait-Izdat; 2012. 919 p. (In Russ.)
22. Stal SM. *Osnovy psikhofarmakologii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 656 p. (In Russ.)
23. Kh'yubel D. *Glaz, mozg, zrenie*. Moscow: Mir; 1990. 239 p. (In Russ.)
24. Shabanov PD. *Psikhofarmakologiya*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb; 2008. 416 p. (In Russ.)
25. Shamshinova AM, Nesteryuk LI, Endrikhovskii SN, et al. Tsvetovaya kampimetriya v diagnostike zabolevaniy setchatki i zritel'nogo nerva. *The Russian annals of ophthalmology*. 1995;111(2):24–28. (In Russ.)
26. Burns NR, Bryan J, Nettelbeck T. Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(1):27–37. DOI: 10.1002/hup.739
27. Clostre F. Ginkgo biloba extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann Pharm Fr*. 1999;57(1):1S8–88.
28. Page JW, Findley J, Crognale MA. Electrophysiological Analysis of the Effects of Ginkgo Biloba on Visual Processing in Older Healthy Adults. *J Gerontol Biol Sci*. 2005;60(10):1246–1251. DOI: 10.1093/gerona/60.10.1246
29. Stackman RW, Eckenstein F, Frei B, et al. Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic Ginkgo biloba treatment. *Exp Neurol*. 2003;184(1):510–520. DOI: 10.1016/s0014-4886(03)00399-6
30. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

ОБ АВТОРАХ

***Ованесов Карэн Борисович**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: ovanesov2007@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Ovanesov Karen Borisovich**, Dr. Med. Sci. (Pharmacology);
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia; e-mail: ovanesov2007@mail.ru

Petr Dmitrievich Shabanov, Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1464-1127>;
eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru