



В.В. Кузнецов, М.С. Егорова,
Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины, г. Киев

Современное представление о роли ГАМК в коррекции нейрокардиальной патологии

Ноотропные препараты применяются в клинической практике более 40 лет. По определению ВОЗ, к этой группе относятся лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость головного мозга (ГМ) к агрессивным воздействиям. Термин «ноотропы» (греч. *noos* – разум, мышление; *trope* – направление) был предложен бельгийским ученым К. Giurgea в 1972 г. для обозначения класса препаратов, положительно влияющих на интегративные функции мозга. Первым ноотропным средством был пирацетам. В настоящее время фармацевтическая промышленность выпускает более 30 основных препаратов данной группы [1, 4, 11].

Механизм действия ноотропов связан со способностью стимулировать окислительно-восстановительные процессы, увеличивать синтез глюкозы и аденозинтрифосфата, тем самым активируя метаболические процессы и повышая устойчивость ГМ к гипоксии [1, 3, 9]. Кроме того, ноотропы обладают мембраностабилизирующим действием, регулируя синтез фосфолипидов и белков, а также антиоксидантным и антигипоксическим. Значительную роль в механизмах действия ноотропов играет улучшение микроциркуляции в ГМ за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирование агрегации тромбоцитов [5, 12]. Эффект ряда ноотропных препаратов опосредуется через нейромедиаторные системы ГМ: моноаминергическую, холинергическую и глутаматергическую. Результатом комплексного воздействия ноотропных средств являются усиление кортикально-субкортикальных связей и повышение интегративной деятельности ГМ, что приводит к улучшению памяти, восприятия, внимания и способности к обучению. Среди ноотропных препаратов особое место

занимают производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [6, 13].

Впервые ГАМК обнаружили в мозге Е. Робертс и С. Френкель в 1950 г. Главное ее свойство открыл в 1963 г. английский ученый К. Крневич. Он изучал электрические потенциалы, которые возникают в соответствующих участках коры ГМ при раздражении кожи, а также любых других органов чувств. Исследователь подвел к нейрону, воспроизводящему такие электрические потенциалы, две микропипетки. Одну из них ввел в тело нейрона и через нее регистрировал возникновение электрического потенциала – возбуждение, а другую оставил снаружи и заполнил раствором ГАМК в ничтожной концентрации 10^{-14} М. Когда аминокислота поступала из пипетки к нейрону, она полностью подавляла импульсы в чувствительных клетках коры ГМ [1, 2, 8].

Немного позже японские исследователи подтвердили эти результаты. Опыты были воспроизведены и авторами статьи. Было установлено, что ГАМК может тормозить любые электрические потенциалы как в коре, так и в других участках ГМ.

Состав Гамалате В₆: многокомпонентная комбинация

1. ГАМК – седативное, анксиолитическое, ноотропное действие
2. Гамма-амино-бета-оксимасляная кислота – антиконвульсант, улучшение памяти, антивозрастной эффект (за счет стимуляции гормона роста)
3. Магния глутамата гидробромид – седативное, противотивосудорожное, антиаритмическое действие, снижает артериальное давление, регулирует уровень глюкозы крови, участвует в поддержании иммунитета
4. Витамин В₆ (пиридоксин) – кофермент для трансаминаз, ферментов, необходимых для синтеза аминокислот



Рис. 1. Роль ГАМК в функционировании нервной и сердечно-сосудистой систем

Это вещество вырабатывается и выделяется именно в областях мозга, ответственных за физиологическое торможение ЦНС. Считается, что ГАМК обеспечивает передачу тормозящих импульсов приблизительно в 30-50% синапсов клеток ГМ [1, 2, 8].

Современное понимание нейрохимических и нейроанатомических основ мозговой деятельности дает представление о связи различных систем нейротрансмиссии с разными формами поведения, открывая тем самым широкие возможности для применения более специфического, целенаправленного лечения с меньшим количеством побочных эффектов [1, 8].

Связь ГАМК-ергических механизмов с определенными моделями поведения, психологическими функциями и, вероятно, происхождением некоторых психических расстройств обуславливает использование веществ, которые усиливают этот маршрут нейротрансмиссии (рис. 1) [1, 2, 4].

Первым лекарственным средством, активирующим ГАМК-рецепторы, был гаммалон, синтезированный в Японии. Позже появился аналогичный отечественный препарат аминалон, который активно применялся в гериатрии. В 1975 г. в ежегоднике «Геронтология и гериатрия» был представлен обзор «Физиологическая роль и клиническое применение ГАМК».

В последние годы в клинической практике применяется комплексный препарат Гамалате В₆, в состав которого входят ГАМК, гамма-амино-бета-оксимасляная кислота, магния глутамата гидробромид и пиридоксина гидрохлорид (В₆) [1, 10]. ГАМК осуществляет целый ряд функций в ЦНС, среди которых сенсорно-моторная, восприятие, память, внимание и эмоции [1, 10]. Также ГАМК влияет на транспорт и утилизацию глюкозы,

а также на дыхательную активность тканей и окислительное фосфорилирование [7, 10]. Кроме того, было показано, что она способствует синтезу некоторых аминокислот (лейцин, аланин, фенилаланин) в синаптических структурах, тем самым играя важную роль в регуляции биосинтеза белка в ГМ [1, 10].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) представляет собой хронически протекающее сосудистое заболевание ГМ, проявляющееся расстройством его функций [14-17]. ДЭ характеризуется комплексом диффузных и очаговых изменений ГМ, обусловленных атеросклеротическим процессом. В основе патогенеза атеросклеротической ДЭ лежит ишемия мозга. Ишемия сопровождается снижением уровня содержания высокоэнергетических фосфатов, увеличением возбуждающих аминокислот, накоплением ионов кальция внутри нейронов, морфофункциональным нарушением клеточных мембран, накоплением свободных радикалов и нейромедиаторным дисбалансом. При ДЭ чаще поражаются гиппокамп, таламус, перикаллозальные области, чечевицеобразное ядро, некоторые участки теменной и височной коры, то есть отделы ГМ, которые в большей степени ответственны за формирование эмоционально-мнестических процессов и вегетативных функций [14, 15]. При определении стратегии терапии ДЭ необходимо учитывать гетерогенность патогенеза ДЭ и использовать препараты с мультимодальным действием (антиоксидантным, вазоактивным, ноотропным) [16].

Было проведено исследование, целью которого являлась комплексная оценка влияния препарата Гамалате В₆ на функциональное состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы у больных ДЭ I-II стадии.

Материалы и методы исследования

Открытое пилотное когортное проспективное клиническое исследование, которое включало 30 больных ДЭ I-II стадии (17 женщин, 13 мужчин) в возрасте от 55 до 75 лет (средний возраст – 64,3 ± 5,5 года), было проведено в клинике Института геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины. Критерии исключения были следующие: сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, инфаркт миокарда, приобретенные пороки сердца и наличие сопутствующих декомпенсированных соматических заболеваний. До и после курсового приема препарата Гамалате В₆ по 1 таблетке два раза в день в течение одного месяца больным проводили комплексное клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование, включавшее:

- оценку общей функциональной независимости (индекс Бартел);
- оценку психоэмоционального состояния (тест «Запоминание 10 слов» А.Р. Лурия, тест Мюнстерберга);
- анализ биоэлектрической активности ГМ по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) на аппарате Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония);
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Philips EnVisor (PHILIPS);

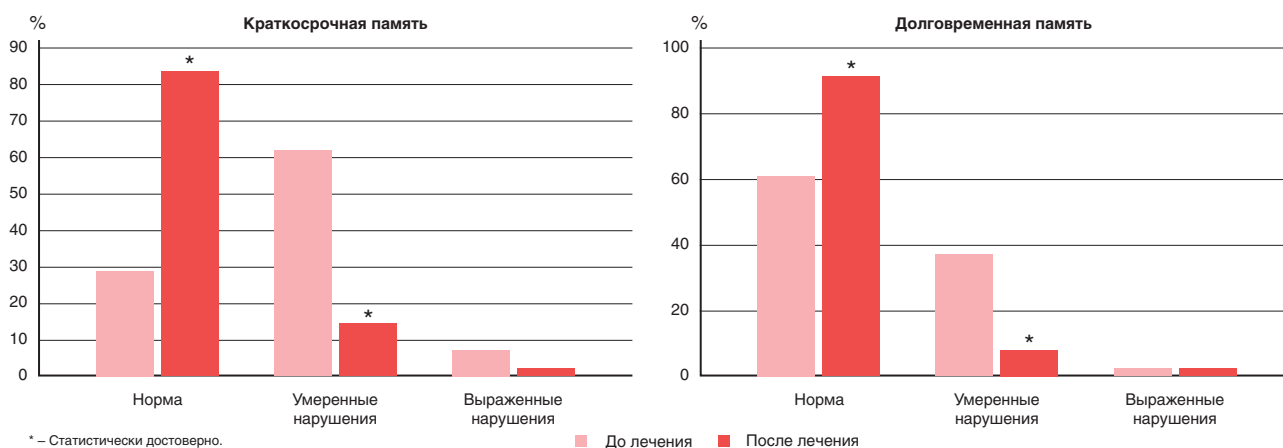


Рис. 2. Динамика показателей краткосрочной и долговременной памяти под влиянием курсового лечения препаратом Гамалате В₆ у пациентов с ДЭ I-II стадии

- трансторакальную эхокардиографию на приборе Toshiba Aplio 300 (Япония);
- электрокардиографию с оценкой вариабельности ритма сердца с помощью аппарата Schiller AT-10 plus (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение, ошибку среднего и статистическую значимость с помощью параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического метода (χ² Пирсона).

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ДЭ I-II стадии после курсового приема Гамалате В₆ статистически достоверно улучшалась функция краткосрочной и долговременной вербальной памяти (по данным теста «Запоминание 10 слов» А.Р. Лурия). Так, до лечения Гамалате В₆ по максимальному количеству запомненных слов и суммарному числу слов за 5 предъявлений умеренные нарушения краткосрочной памяти наблюдались у 62% пациентов, выраженные нарушения – у 8% и только у 30% не было выявлено нарушений краткосрочной памяти. После лечения данным препаратом выраженных нарушений не наблюдалось, а нормальная краткосрочная память у больных ДЭ I-II стадии отмечалась практически на 25% чаще, чем до лечения (рис. 2).



Рис. 3. Динамика личной и ситуативной тревожности у пациентов с ДЭ I-II стадии под влиянием курсового приема Гамалате В₆

Анализ долговременной памяти по показателям отставленного воспроизведения показал, что до терапии нормальные значения наблюдались у 62%, тогда как после – у 92% пациентов, а количество случаев умеренных нарушений уменьшилось с 38 до 8% (рис. 3). Следует отметить, что под влиянием препарата Гамалате В₆ снижалась личностная и реактивная тревожность. Так, после лечения у больных ДЭ I-II стадии личностная тревожность уменьшалась на 31%, а реактивная – на 26% (рис. 4). Таким образом, у больных ДЭ I-II стадии препарат Гамалате В₆ активизировал краткосрочную и долговременную память, а также уменьшал личностную и реактивную тревожность.

Для оценки механизмов, определяющих влияние Гамалате В₆ на психоэмоциональные и мнестические функции у больных ДЭ, был проведен комплексный анализ состояния церебрального кровотока и биоэлектрической активности ГМ.

Установлено, что у больных ДЭ I-II стадии после курсового приема Гамалате В₆ статистически достоверно увеличивалась линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в правой и левой общей сонной артерии (ОСА) – до лечения составляла 75,87 ± 4,12 и 77,87 ± 3,87 см/с, после лечения – 89,78 ± 3,92 и 91,78 ± 4,12 соответственно – на фоне снижения индекса периферического сопротивления (Ri) в правой внутренней сонной артерии (ВСА), ОСА и левой ВСА (рис. 4, табл. 1).

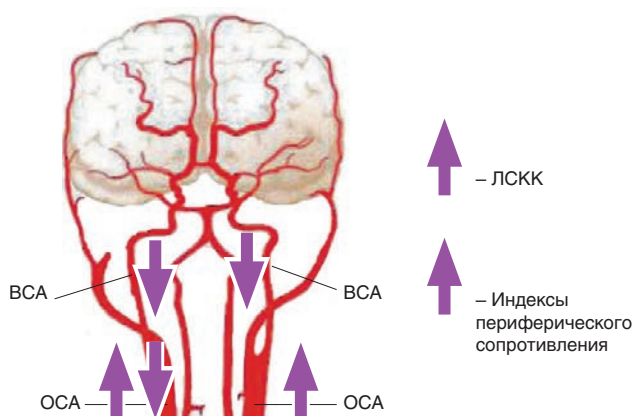


Рис. 4. Изменения церебрального кровотока у пациентов с ДЭ I-II стадии под влиянием курсового приема Гамалате В₆

Таблица 1. Показатели P_i у больных ДЭ I-II стадии до и после лечения Гамалате V_6

Сосуды	Сосуды правого каротидного и вертебробазилярного бассейнов		Сосуды левого каротидного и вертебробазилярного бассейнов	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОСА	1,61 ± 0,12	1,47 ± 0,1	1,49 ± 0,08	1,36 ± 0,09
ВСА	0,95 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,88 ± 0,05	0,77 ± 0,05
ПА	1,07 ± 0,06	0,99 ± 0,06	0,9 ± 0,04	0,97 ± 0,07
СМА	0,75 ± 0,03	0,79 ± 0,06	0,73 ± 0,04	0,75 ± 0,06
ЗМА	0,67 ± 0,03	0,76 ± 0,04	0,74 ± 0,04	0,75 ± 0,05
ОА	0,75 ± 0,05	0,77 ± 0,06		

Так, у больных ДЭ I-II стадии на фоне курсового применения Гамалате V_6 улучшалась церебральная гемодинамика, а именно увеличивалась ЛССК на фоне снижения индексов периферического сопротивления в сосудах каротидного бассейна.

Установив изменения церебральной гемодинамики у больных ДЭ I-II стадии и принимая во внимание тесную взаимосвязь мозгового кровотока с уровнем биоэлектрической активности ГМ, целесообразно было провести анализ влияния Гамалате V_6 на структуру биоэлектрической активности мозга у больных ДЭ I-II стадии. Установлено, что под влиянием препарата Гамалате V_6 у пациентов с ДЭ происходила реорганизация структуры биоэлектрической активности ГМ (рис. 5, табл. 2-5).

У больных ДЭ I-II стадии под влиянием Гамалате V_6 в отдельных областях ГМ статистически достоверно снижалась мощность в диапазоне дельта-ритма (в двух центральных и в левой затылочной областях) и тета-ритма (в лобной, центральной и затылочной областях правого и височной и лобной области левого полушарий) на фоне роста частоты альфа-ритма в двух полушариях.

Для оценки влияния Гамалате V_6 на вегетативный статус был проведен анализ variability ритма сердца до и после применения препарата. Одним из наиболее информативных методов оценки вегетативного статуса является исследование variability ритма сердца (ВРС). Нарушения ВРС могут рассматриваться в качестве предикторов сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. В соответствии с рекомендациями комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии, оценивали следующие временные индексы ВРС: стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов R-R в течение суток (SDNN), стандартное отклонение средней продолжительности интервалов R-R в течение 5-минутных интервалов (SDANN), квадратный корень из среднего квадратов разностей последовательных интервалов R-R (rMSSD) и процент последовательных интервалов R-R, разность между которыми превышает 50 мс (pNN50) [16]. Повышение величин временных параметров ВРС расценивали как усиление парасимпатического влияния, снижение – как активацию симпатического [16]. Рассчитывали отношение общего

Таблица 2. Динамика мощности дельта-ритма до и после курсового лечения Гамалате V_6

		До лечения	После лечения
Лоб	1	0,59 ± 0,05	0,57 ± 0,06
	2	0,51 ± 0,04	0,54 ± 0,03
Центр	1	0,69 ± 0,03	0,61 ± 0,03*
	2	0,72 ± 0,04	0,62 ± 0,03*
Затылок	1	0,57 ± 0,03	0,45 ± 0,03*
	2	0,52 ± 0,05	0,51 ± 0,07
Висок	1	0,65 ± 0,06	0,6 ± 0,06
	2	0,66 ± 0,07	0,61 ± 0,07

Таблица 3. Динамика мощности тета-ритма до и после курсового лечения Гамалате V_6

		До лечения	После лечения
Лоб	1	0,77 ± 0,06	0,61 ± 0,05*
	2	0,69 ± 0,03	0,57 ± 0,04*
Центр	1	0,89 ± 0,07	0,79 ± 0,12
	2	0,85 ± 0,05	0,69 ± 0,05*
Затылок	1	0,77 ± 0,08	0,59 ± 0,01
	2	0,68 ± 0,02	0,55 ± 0,06*
Висок	1	1,03 ± 0,04	0,76 ± 0,05*
	2	0,9 ± 0,07	0,71 ± 0,02

Таблица 4. Динамика мощности альфа-ритма до и после курсового лечения Гамалате V_6

		До лечения	После лечения
Лоб	1	0,63 ± 0,09	0,63 ± 0,07
	2	0,54 ± 0,04	0,68 ± 0,04*
Центр	1	0,82 ± 0,05	0,82 ± 0,03
	2	0,79 ± 0,02	0,84 ± 0,02
Затылок	1	0,8 ± 0,05	0,74 ± 0,07
	2	0,72 ± 0,03	0,83 ± 0,02*
Висок	1	1,02 ± 0,03	1,04 ± 0,09
	2	0,99 ± 0,08	1,1 ± 0,02

Таблица 5. Динамика частоты альфа-ритма до и после курсового лечения Гамалате V_6

		До лечения	После лечения
Лоб	1	10,63 ± 0,4	10,9 ± 0,37
	2	10,62 ± 0,34	10,77 ± 0,3
Центр	1	9,43 ± 0,35	10,82 ± 0,33*
	2	9,37 ± 0,31	10,67 ± 0,31*
Затылок	1	9,63 ± 0,32	11,05 ± 0,31*
	2	10,58 ± 0,33	10,64 ± 0,28
Висок	1	9,25 ± 0,35	10,73 ± 0,27*
	2	9,28 ± 0,32	10,85 ± 0,34*

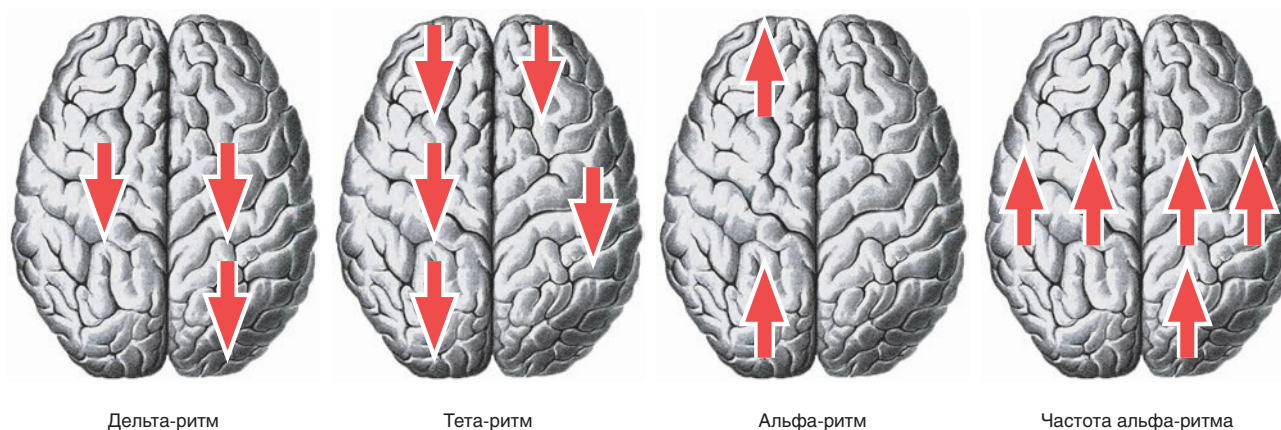


Рис. 5. Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга под влиянием курсового приема Гамалате В₆

числа интервалов R-R к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью – треугольный индекс или индекс напряжения. Активность отделов ВНС дифференцировали с помощью спектрального анализа – определяли следующие частотные значения ВРС: мощность спектра области низких частот (НЧ) – 0,05-0,15 Гц, отражающего преимущественно активность симпатического отдела ВНС, и мощность спектра области высоких частот (ВЧ) – 0,15-0,40 Гц, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС. Рассчитывали симпато-парасимпатический индекс – соотношение низко- и высокочастотных компонентов (НЧ/ВЧ) – чувствительный показатель, отражающий баланс симпатической и парасимпатической активности.

При анализе исходных данных до лечения Гамалате В₆ у больных ДЭ I-II стадии отмечено снижение спектральных показателей, в частности НЧ – 516 ± 118 (нормальное значение – 1170 ± 416) и ВЧ – 582 ± 98 (норма – 975 ± 203), что может свидетельствовать о недостаточной суммарной ВРС. Данное снижение общей ВРС может быть связано не только с ростом симпатической активности, но и с уменьшением всех вегетативных влияний на сердце. После лечения Гамалате В₆ у пациентов с ДЭ I-II стадии нормализовался уровень НЧ (887 ± 216) и ВЧ (1431 ± 466). Под влиянием курсового приема Гамалате В₆ отмечено также изменение временной структуры ритма сердца: увеличивался треугольный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности ВНС (до лечения – 0,14 ± 0,01%, после – 1,52 ± 0,08%). Следовательно, данные изменения при спектральном и временном анализе ВРС свидетельствовали о гармонизации симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы у данной категории больных после лечения Гамалате В₆.

Таким образом, у пациентов с начальными проявлениями церебрального атеросклероза препарат Гамалате В₆ активизирует психоэмоциональные и мнестические функции: улучшает краткосрочную и долговременную память, а также снижает уровень личностной и ситуативной тревожности. Кроме того, под влиянием курсового приема Гамалате В₆ улучшается мозговое кровообращение: увеличивается скорость кровотока и снижается периферическое сопротивление в экстракраниальных сосудах каротидного бассейна. Гамалате В₆ также повышает

и гармонизирует активность таламокортикальных структур ГМ, то есть увеличивает мощность альфа-ритма на фоне снижения ЭЭГ – мощности подкорковых структур, генерирующих медленные ритмы. В заключение, препарат нормализует симпато-парасимпатический баланс вегетативной нервной системы, а именно повышается значение треугольного индекса и ВЧ колебаний.

Литература

1. Banfi S., Fonio W., Allievi E., Pinza M., Dorigotti L. Cyclic GABA-GABOB analogues. IV. Activity on learning and memory. – Il Farmaco; Edizione Scientifica. – 1984. – 39 (1): 16-22.
2. Branin M., Heiss W. Textbook of stroke medicine // Cambridge university press. – 2010. – 326 p.
3. Carey L.M. Stroke rehabilitation insights from neuroscience and imaging // Oxford university press. – 2012. – 258 p.
4. Coffey E., Jeffrey M., Cummings M. Geriatric neuropsychiatry. – Washington, London, England, 2001. – 999 p.
5. Fioretti P., Melis G.B., Paoletti A.M., Parodo G., Caminiti F., Corsini G.U., Martini L. Gamma-amino-beta-hydroxy butyric acid stimulates prolactin and growth hormone release in normal women // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1978. – 47 (6). – P. 1336-1340.
6. Fisher M. Stroke therapy, 2001. – 397 p.
7. Geyer J.D., Gomez C.R. Stroke a practical approach // Wolters Kluwer health, Lippicott Williams and Wilkins. – 2009. – 361 p.
8. Hershey Z.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // Jn Handbook of demented W-nessey. Ed. By J.C. Morris. – New York etc: Marcel Dekker Inc, 1994. – P. 335-351.
9. Melis G.B., Paoletti A.M., Mais V., Mastrapasqua N.M., Strigini F., Fruzzetti F., Guarnieri G., Gambacciani M., Fioretti P. Dose-related effects of gamma-amino beta-hydroxy butyric acid (GABOB) infusion on growth hormone secretion in normal women // Journal of Endocrinological Investigation. – 1982. – 5 (2). – P. 101-106.
10. Lopez-Pousa S., Lombardia C., Ortega E., Novell R. Efficacy of a GABAergic drug (Gamalate-B₆) on the quality of life of patients with fibromyalgia Psiquis. – 2002. – 23 (1). – 27-34.
11. Takahara J., Yunoki S., Yakushiji W., Yamauchi J., Hosogi H., Ofuji T. Stimulatory effects of gamma-aminohydroxybutyric acid (GABOB) on growth hormone, prolactin and cortisol release in man // Hormone and Metabolic Research. – 1980. – 12 (1). – P. 31-34.
12. Yano S., Mizuno M., Watanabe K. Stimulatory effect of some therapeutic drugs used for improving cerebral insufficiency on gastric acid secretion in rats // Pharmacology. – 40 (4). – 1990. – P. 205-210.
13. Дамулин И.В. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые патогенетические, клинические и терапевтические аспекты // Consilium medicum: неврология (прилож.). – 2008. – № 2. – С.17-22.

Полный список литературы, включающий 17 пунктов, находится в редакции.