

МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАМЯТИ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЕЕ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

УДК 616.3+615.015.001.6

© И. И. Степанов, И. В. Гаврилова, Н. А. Лосев, Н. С. Сапронов, П. Д. Шабанов

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург.

Резюме:

Основная цель данного исследования заключалась в анализе степени нарушения памяти по кривым запоминания слов и её восстановления в процессе реабилитации больных алкоголизмом, имеющим в анамнезе черепно-мозговую травму, с помощью фармакологической коррекции. Кривую запоминания оценивали с помощью математической модели $B3 \cdot \exp(-B2 \cdot (X-1)) + B4 \cdot (1 - \exp(-B2 \cdot (X-1)))$, где Y — выходной сигнал в виде количества запомненных и воспроизведённых слов из предъявляемого списка, X — порядковый номер предъявления списка, коэффициент $B2$ — скорость запоминания, $B3$ — готовность к запоминанию на момент начала тестирования, $B4$ — способность к запоминанию. Готовность к запоминанию и способность к запоминанию были достоверно ниже у больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой по сравнению со здоровыми испытуемыми. Лечение фармакологическими препаратами — вазорелаксантами: циннаризином и дибазолом; ноотропами: ноотропилом и этимизолом; миорелаксантом центрального действия баклофеном и актопротектором метапротом (бемитилом) повышало готовность к запоминанию, то есть кратковременную память, до нормальных значений. Однако из применявшихся фармакологических препаратов только дибазол восстановил до нормального значения способность к запоминанию, то есть долговременную память. Использование списка из 10 слов в тесте Лурия недостаточно для выявления фармакологической коррекции долговременной памяти, в связи с чем предлагается увеличение списка не менее чем до 16 слов.

Ключевые слова:

память, кривая запоминания, математическая модель, ноотропы, алкоголизм, черепно-мозговая травма.

Библиографическая ссылка:

И. И. Степанов, И. В. Гаврилова, Н. А. Лосев, Н. С. Сапронов, П. Д. Шабанов Методология изучения памяти при фармакологической коррекции ее нарушений у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т.10, №1. — С.39-46.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что злоупотребление алкоголем или наркотиками приводит к нарушениям

памяти [1, 6, 7, 8, 11, 14, 19, 22]. Ранее нами было показано, что применение математической модели $B3 \cdot \exp(-B2 \cdot (X-1)) + B4 \cdot (1 - \exp(-B2 \cdot (X-1)))$ для количественной оценки кривой запоминания слов в тесте Лурия позволило выявить степень нарушения памяти и её восстановления в процессе реабилитации больных наркоманией и алкоголизмом с помощью аурикулярной акупунктуры [3]. Как у больных наркоманией, так и у больных алкоголизмом готовность к запоминанию и способность к запоминанию были достоверно ниже таковых у здоровых испытуемых. Аурикулярная акупунктура оказалась эффективной у обеих групп больных, увеличив готовность к запоминанию и способность к запоминанию и восстановив их значения до нормальных величин.

Известно, что черепно-мозговая травма приводит к нарушениям внимания, исполнительной функции, краткосрочной (рабочей) памяти, равно как и долгосрочной памяти [9, 10, 20, 21]. Следовательно, можно предполагать, что у больных алкоголизмом, отягощенных черепно-мозговой травмой в анамнезе, ожидается более тяжелое нарушение памяти. В связи с этим основная цель данного исследования заключалась в анализе эффективности фармакологической коррекции расстройств памяти у этих пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группы наблюдений. Всего было обследовано 83 человека, разделённых на две группы. Первая группа включала 16 здоровых мужчин в возрасте от 25 до 35 лет. Вторая группа включала 67 больных алкоголизмом мужчин в возрасте от 24 до 60 лет с черепно-мозговой травмой в анамнезе.

Характеристика больных алкоголизмом. Больные алкоголизмом — 67 мужчин — страдали от алкогольной зависимости средней тяжести в течение 10–15 лет. У этих больных в анамнезе отмечалась черепно-мозговая травма, сопровождавшаяся потерей сознания, тошнотой, рвотой, головными болями. При поступлении все больные алкоголизмом получали курс медикаментозной терапии, включавшей витамины группы В и седативное лечение диазепамом.

Лечение. Больных алкоголизмом, имевших в анамнезе черепно-мозговую травму, разделили на 7 групп. Первой группе (9 больных) давали плацебо (таблетки, состоявшие из крахмала и сахарозы). Вторую группу (8 человек) лечили вазорелаксантом циннаризином. Третью группу (8 пациентов) лечили вазорелаксантом дибазолом. Четвертая группа (13 больных) получала миорелаксант центрального действия баклофен. Пятая группа (8 субъектов) получала ноотропил. Шестую группу (13 больных) лечили препаратом ноотропного действия этимизолом. Седьмая группа (8 пациентов) получала актопротектор метапрот (бемитил).

Метод исследования памяти. Состояние кратковременной памяти изучали по методу А. Р. Лурия [2]. Каждому испытуемому зачитывали список из 10 слов русского языка. Слова (конкретные имена существительные, эмоционально нейтральные) выбирали по частотному словарю русского языка [5] с частотой не более 12 % и количеством букв во всех словах 4–5. Предъявляли следующие слова: арба, бант, баян, вакса, воск, гопак, гуща, дупло, зарок, желоб. Список давался в магнитофонной записи за 20 с. Слова предъявлялись в ритме 1 слово в секунду с интервалом 2 с. Предъявление слов повторяли 7 раз.

Описание математической модели. Детальное описание математической модели было дано ранее [4]. Выбор передаточной функции системы первого порядка в ответ на ступенчатое входное воздействие в качестве математической модели кривой запоминания слов основывается на том, что во время свободного вспоминания слов, каковым является тест Лурия, предъявление списка слов действует как ступенчатый входной сигнал, который воздействует на субъекта, проходящего тестирование, первый раз при первом предъявлении списка слов. Таким образом, математическая модель имеет вид:

$$Y = B3e^{-B2(X-1)} + B4(1 - e^{-B2(X-1)}),$$

где Y — выходной сигнал в виде количества запомненных и воспроизведенных слов из предъявляемого списка, X — порядковый номер предъявления списка, коэффициент $B2$ — скорость запоминания; $B4$ — максимально возможное для данного субъекта количество запомненных слов; $B3$ — готовность к запоминанию (текущее функциональное состояние) на момент начала тестирования. Очевидно, что выяснить эту готовность можно только после первого предъявления списка слов, т. е. когда начинается ступенчатое входное воздействие. Нумерацию предъявлений списка слов естественно начинать с единицы, поэтому в выражении для показателя степени экспоненциальной функции находится $(X-1)$. Отсюда коэффициент $B3 = Y$ при $X = 1$.

При первом предъявлении списка слов оценивается состояние краткосрочной памяти [12] или в

нашей терминологии готовность к запоминанию, которая включает объём краткосрочной памяти, предварительное ознакомление с этим видом обучения, если субъект ранее уже запоминал тот же список слов, и уровень мотивации. Величина коэффициента $B3$ отражает эти показатели.

Запоминание, то есть включение механизмов долгосрочной памяти, начинается, когда список слов предъявляется повторно, то есть со второго предъявления. Собственно механизмы долгосрочной памяти отражены в коэффициентах $B2$ и $B4$. В соответствии с определением передаточной функции величина обратная коэффициенту $B2$, то есть $1/B2$, называется «постоянной времени системы» [15, 17]. В данном случае постоянная времени — это количество повторных предъявлений списка слов, требующихся для достижения 63 % от разницы между начальным и конечным количеством вспомненных слов, то есть $(B3 - B4)$.

Оценка параметров модели. Используемая математическая модель является нелинейной по коэффициентам, в связи с чем, для оценки значений коэффициентов модели необходим нелинейный регрессионный анализ [13, 16]. Для нелинейного регрессионного анализа был использован статистический пакет SPSS, в котором выбирали команду меню Analyze | Regression | Nonlinear. SPSS использует градиентные алгоритмы, требующие задания пользователем стартовых значений коэффициентов. В качестве стартовых значений мы использовали следующие: для $B2$ устанавливали 1, для $B3$ задавали количество вспомненных слов при первом предъявлении списка, для $B4$ — задавали наибольшее количество вспомненных слов по всем предъявлениям.

Верификация модели. SPSS рассчитывает частное от суммы квадратов, обусловленных регрессией, и остаточной суммы квадратов, называемое «коэффициентом детерминации» (R squared — R^2). Коэффициент рассчитывается по формуле:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_{i \text{ mod}})^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}$$

где n — количество предъявлений списка слов, Y_i — количество вспомненных слов, $\hat{Y}_{i \text{ mod}}$ — расчетное модельное значение, $\bar{Y}$ — общее среднее, рассчитанное по всему количеству вспомненных слов. Этот коэффициент следует понимать как часть суммарной дисперсии, которая обусловлена математической моделью. Чем выше значение коэффициента, тем лучше степень аппроксимации данных теста математической моделью. Его максимальное значение равно 1,0.

Сравнение коэффициентов модели. Одноименные коэффициенты сравнивались с помощью

t-критерия Стьюдента, который применительно для регрессионных коэффициентов имеет следующий вид [16]. Статистика t_k рассчитывается по формуле:

$$t_k = \frac{|B_k^i - B_k^j|}{\sqrt{DB_k^i + DB_k^j}}$$

где $k=2, 3, 4$ индексирует коэффициенты B_2, B_3 , или B_4 ; i и j являются индексами сравниваемых кривых запоминания, а DB является дисперсией коэффициента. SPSS вычисляет для каждого коэффициента асимптотическую стандартную ошибку. Для получения дисперсии коэффициента следует возвести асимптотическую стандартную ошибку в квадрат.

Количество степеней свободы для статистики t_k при семи предъявлениях списка слов равно $2 \cdot (7-3)=8$. Непосредственный расчет производится через команду меню «Transform | Compute...». В открывающемся окне «Compute variable:» следует ввести вышеприведенную формулу для расчета статистики t_k с коэффициентами и их дисперсиями в поле «Numeric expression:». После получения значения t_k следует использовать то же самое окно «Compute variable» для расчета двустороннего уровня значимости различия коэффициентов. В поле «Numeric expression:» следует ввести формулу $2 \cdot (1 - \text{CDF.T}(t, df))$, где CDF.T является встроенной функцией, находящейся в списке «Functions:». Переменная t является значением t_k , а переменная df является числом степеней свободы равным 8.

Стандартные статистические методы. Все статистические расчеты проводили с помощью компьютерной программы SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Здоровые испытуемые. Средние значения (со стандартной ошибкой среднего) количества вспомненных слов при первом предъявлении составили $5,63 \pm 0,27$, при втором — $7,06 \pm 0,25$, при третьем — $8,38 \pm 0,22$, при четвертом — $8,50 \pm 0,29$, при пятом — $9,19 \pm 0,24$, при шестом — $9,63 \pm 0,12$, при седьмом — $9,56 \pm 0,18$. Коэффициенты математической модели (с одной асимптотической стандартной ошибкой) — $B_2=0,43 \pm 0,085$, $B_3=5,62 \pm 0,20$, $B_4=9,96 \pm 0,31$. Значение $R^2=0,9862$ подтверждает удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 1, А.

Больные алкоголизмом с черепно-мозговой травмой. Средние значения (со стандартной ошибкой среднего) количества вспомненных слов при первом предъявлении составили $4,80 \pm 0,17$, при втором — $5,58 \pm 0,20$, при третьем — $5,98 \pm 0,20$, при четвертом — $6,21 \pm 0,19$, при пятом — $6,52 \pm 0,19$, при шестом — $6,76 \pm 0,16$, при седьмом — $6,77 \pm 0,17$. Коэффициенты математической модели (с одной асимптотической стандартной ошибкой)

— $B_2=0,36 \pm 0,056$, $B_3=4,84 \pm 0,07$, $B_4=7,04 \pm 0,14$. Значение $R^2=0,9932$ подтверждает удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 1, А. У больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой кривая запоминания начиналась ниже кривой запоминания в группе здоровых испытуемых, так как готовность к запоминанию была ниже ($p=0,0062$). В то же время скорость запоминания не различалась ($p>0,2$). Однако способность к запоминанию (коэффициент B_4) у больных алкоголизмом оказался значительно ниже по сравнению с таковым для кривой группы здоровых испытуемых ($p=0,00003$). В результате кривая запоминания у больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой в средней части оказалась значительно ниже кривой группы здоровых испытуемых. Среднее количество вспомненных слов было больше у здоровых испытуемых, во втором и во всех последующих предъявлениях

Лечение больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой

Плацебо: В качестве плацебо применяли таблетки, состоявшие из крахмала и сахарозы. Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до лечения составили $4,44 \pm 0,41$, $6,33 \pm 0,69$, $7,27 \pm 0,27$, $6,56 \pm 0,53$, $7,22 \pm 0,32$, $7,22 \pm 0,28$, $6,89 \pm 0,35$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $5,44 \pm 0,29$, $6,33 \pm 0,47$, $6,67 \pm 0,29$, $7,00 \pm 0,58$, $6,89 \pm 0,48$, $6,89 \pm 0,48$, $6,89 \pm 0,39$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B_2=1,34 \pm 0,44$, $B_3=4,44 \pm 0,28$, $B_4=7,02 \pm 0,15$. После лечения: $B_2=0,95 \pm 0,16$, $B_3=5,44 \pm 0,08$, $B_4=6,94 \pm 0,05$. Значения R^2 равные до лечения 0,9465 и после лечения 0,9844 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 1, Б. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что готовность к запоминанию увеличилась с 4,4 до 5,44 ($p=0,009$). Однако ни способность к запоминанию ($p=0,62$), ни скорость запоминания ($p=0,43$) не увеличились. В результате после лечения кривая запоминания началась выше, но затем практически совпала с кривой до лечения (рисунке 1, Б). Среднее количество вспомненных слов было больше только при первом предъявлении ($p=0,0028$). У этой группы больных до лечения значения B_3 и B_4 были ниже, чем у здоровых испытуемых ($p=0,009$). После лечения восстановилось только значение B_3 , значение B_4 осталось ниже нормы.

Лечение циннаризином: Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до лечения составили $5,75 \pm 0,45$, $6,25 \pm 0,45$, $6,25 \pm 0,45$, $6,88 \pm 0,30$, $7,38 \pm 0,46$, $7,88 \pm 0,40$, $7,25 \pm 0,45$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $6,62 \pm 0,32$, $6,88 \pm 0,35$, $7,25 \pm 0,59$, $7,75 \pm 0,59$, $8,00 \pm 0,46$, $7,88 \pm 0,44$, $7,50 \pm 0,53$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B_2=0,19 \pm 0,25$, $B_3=5,69 \pm 0,32$, $B_4=8,56 \pm 2,28$. После лечения:

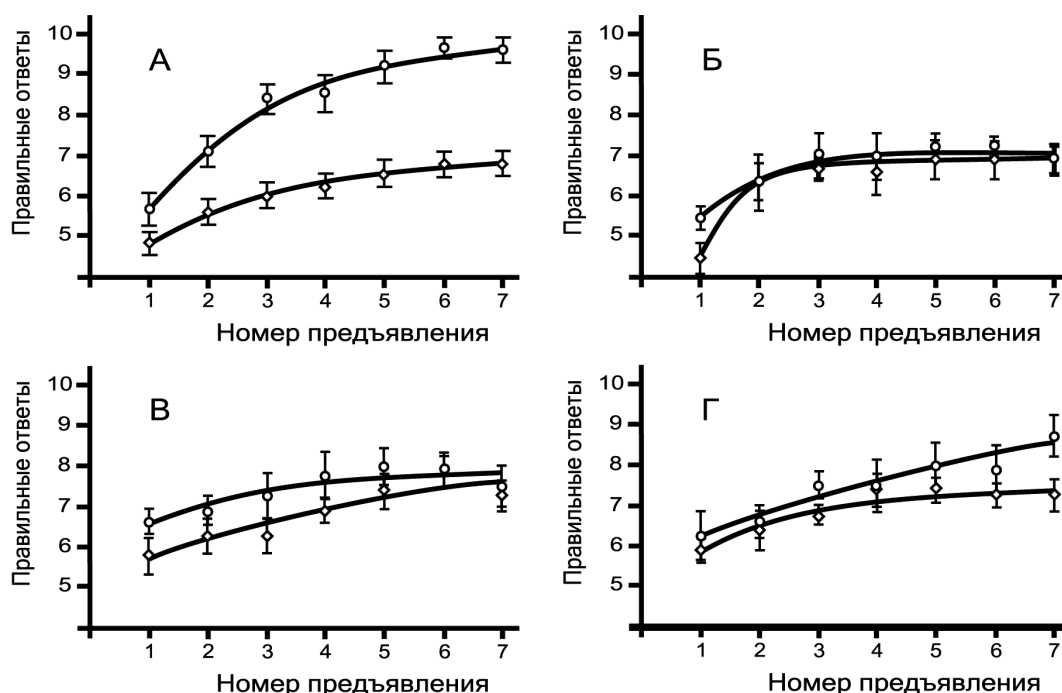


Рис. 1. Исходные кривые запоминания 10 слов в тесте Лурия у здоровых испытуемых и больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой и после лечения сосудорасширяющими препаратами.

На Б, В и Г ромбики обозначают кривую запоминания до лечения, кружки — после лечения.

А. Кружки — здоровые испытуемые; $B2 = 0,43 \pm 0,085$, $B3 = 5,62 \pm 0,20$, $B4 = 9,96 \pm 0,31$. Ромбики — больные алкоголизмом с черепно-мозговой травмой; $B2 = 0,36 \pm 0,056$, $B3 = 4,84 \pm 0,07$, $B4 = 7,04 \pm 0,14$. У больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой готовность к запоминанию ($p = 0,0062$) и способность к запоминанию ($p = 0,00003$) ниже по сравнению с таковым для кривой группы здоровых испытуемых.

Б. Лечение с помощью плацебо. До лечения $B2 = 1,34 \pm 0,44$, $B3 = 4,44 \pm 0,28$, $B4 = 7,02 \pm 0,15$. После лечения $B2 = 0,95 \pm 0,16$, $B3 = 5,44 \pm 0,08$, $B4 = 6,94 \pm 0,05$. Лечение достоверно ($p = 0,009$) увеличило готовность к запоминанию. Способность к запоминанию не увеличилась ($p > 0,20$).

В. Лечение циннаризином. До лечения $B2 = 0,19 \pm 0,25$, $B3 = 5,69 \pm 0,32$, $B4 = 8,56 \pm 2,28$. После лечения $B2 = 0,49 \pm 0,35$, $B3 = 6,53 \pm 0,26$, $B4 = 7,90 \pm 0,33$. Лечение не увеличило ни готовность к запоминанию ($p = 0,076$), ни способность к запоминанию ($p = 0,78$).

Г. Лечение дибазолом. До лечения $B2 = 0,54 \pm 0,22$, $B3 = 5,82 \pm 0,18$, $B4 = 7,43 \pm 0,20$. После лечения $B2 = 0,12 \pm 0,16$, $B3 = 6,26 \pm 0,25$, $B4 = 10,78 \pm 4,63$. Лечение не увеличило ни готовность к запоминанию ($p = 0,19$), ни способность к запоминанию ($p = 0,49$).

Приведены средние значения количества вспомненных слов из списка со стандартными ошибками. Кривые построены по модельным значениям.

$B2 = 0,49 \pm 0,35$, $B3 = 6,53 \pm 0,26$, $B4 = 7,90 \pm 0,33$. Значения R^2 равные до лечения 0,8561 и после лечения 0,8199 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 1, В. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что имеется лишь тенденция к увеличению готовности к запоминанию ($p = 0,076$). Однако ни способность к запоминанию ($p = 0,78$), ни скорость запоминания ($p = 0,51$) не увеличились. В результате после лечения кривая запоминания началась несколько выше, но затем сближалась с кривой до лечения (рис. 1, В). Среднее количество вспомненных слов было больше после лечения только при втором предъявлении ($p = 0,049$). В этой группе значения коэффициентов до лечения не отличались от таковых группы здоровых испытуемых. После лечения коэффициент $B3$ увеличился выше нормального значения (6,53 против 5,62 у здоровых, $p = 0,024$), но коэффициент $B4$, напротив, уменьшился по сравнению с исходным и стал ниже нормы ($p = 0,002$).

Лечение дибазолом: Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до

лечения составили $5,88 \pm 0,30$, $6,38 \pm 0,50$, $6,75 \pm 0,25$, $7,38 \pm 0,42$, $7,38 \pm 0,32$, $7,25 \pm 0,31$, $7,25 \pm 0,41$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $6,25 \pm 0,59$, $6,62 \pm 0,42$, $7,5 \pm 0,33$, $7,5 \pm 0,66$, $8,00 \pm 0,57$, $7,88 \pm 0,64$, $8,75 \pm 0,50$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B2 = 0,54 \pm 0,22$, $B3 = 5,82 \pm 0,18$, $B4 = 7,43 \pm 0,20$. После лечения: $B2 = 0,12 \pm 0,16$, $B3 = 6,26 \pm 0,25$, $B4 = 10,78 \pm 4,63$. Значения R^2 равные до лечения 0,9316 и после лечения 0,9273 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 1, Г. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что ни скорость запоминания ($p = 0,16$), ни готовность к запоминанию ($p = 0,19$), ни способность к запоминанию ($p = 0,49$) не изменились. Следует отметить, что дисперсия коэффициента $B4$ после лечения увеличилась с 0,20 до 4,63, что не позволило выявить различие в способности к запоминанию, хотя само значение коэффициента увеличилось с 7,43 до 10,78. Таким образом, эффект дибазола оказался недостоверным. Среднее количество вспомненных слов было больше после

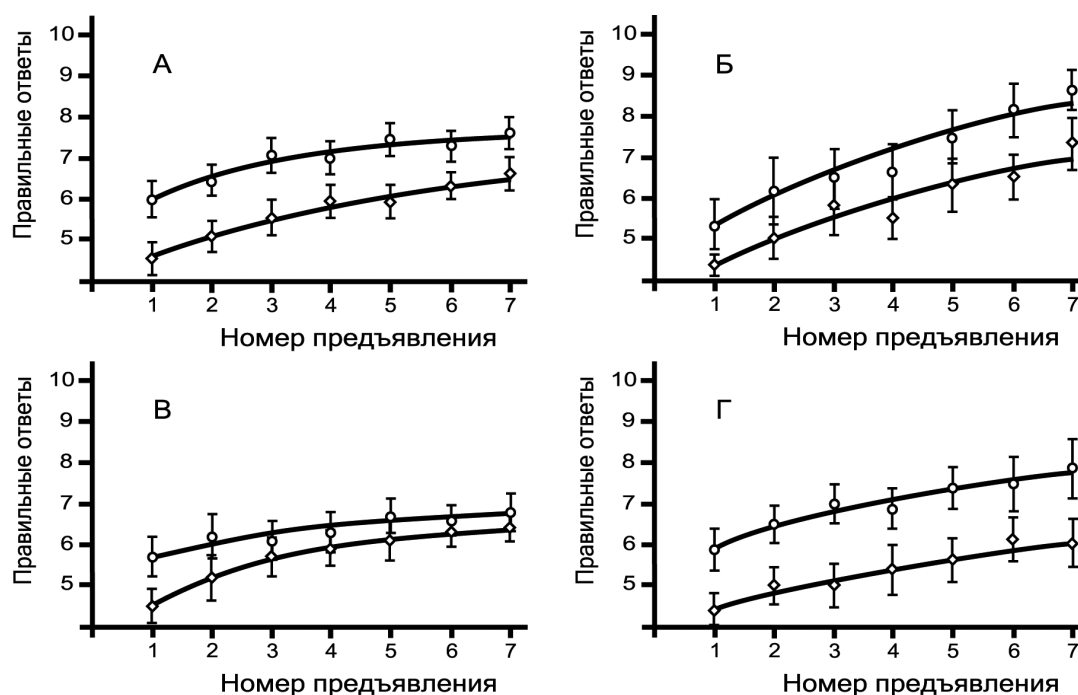


Рис. 2. Кривые запоминания у больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой до и после лечения ноотропными препаратами и бемитилом.

На А, Б, В и Г громбики обозначают кривую запоминания до лечения, кружки — после лечения.

А. Лечение баклофеном. До лечения $B2 = 0,19 \pm 0,08$, $B3 = 4,56 \pm 0,11$, $B4 = 7,43 \pm 0,72$. После лечения $B2 = 0,38 \pm 0,16$, $B3 = 5,99 \pm 0,15$, $B4 = 7,71 \pm 0,29$. Лечение увеличило готовность к запоминанию ($p = 0,00006$). Однако способность к запоминанию не увеличилась ($p = 0,73$).

Б. Лечение ноотропилом. До лечения $B2 = 0,18 \pm 0,26$, $B3 = 4,33 \pm 0,46$, $B4 = 8,36 \pm 3,64$. После лечения $B2 = 0,19 \pm 0,24$, $B3 = 5,33 \pm 0,48$, $B4 = 9,74 \pm 3,41$. Лечение не увеличило ни готовность к запоминанию ($p = 0,17$), ни способность к запоминанию ($p = 0,79$).

В. Лечение этимизолом. До лечения $B2 = 0,40 \pm 0,04$, $B3 = 4,51 \pm 0,04$, $B4 = 6,55 \pm 0,08$. После лечения $B2 = 0,17 \pm 0,20$, $B3 = 5,76 \pm 0,14$, $B4 = 7,37 \pm 1,23$. Лечение увеличило готовность к запоминанию ($p = 0,000026$). Однако способность к запоминанию не увеличилась ($p = 0,52$).

Г. Лечение бемитилом. До лечения $B2 = 0,12 \pm 0,14$, $B3 = 4,44 \pm 0,16$, $B4 = 7,60 \pm 2,48$. После лечения $B2 = 0,19 \pm 0,14$, $B3 = 5,96 \pm 0,17$, $B4 = 8,64 \pm 1,18$. Лечение увеличило готовность к запоминанию ($p = 0,00018$). Однако способность к запоминанию не увеличилась ($p = 0,71$).

Приведены средние значения количества вспомненных слов из списка со стандартными ошибками. Кривые построены по модельным значениям.

лечения только при третьем предъявлении ($p = 0,048$), хотя имелась тенденция к превышению на последнем предъявлении ($p = 0,064$). В этой группе до лечения коэффициент $B4$ был ниже по сравнению с группой здоровых испытуемых ($p = 0,00013$). После лечения значение коэффициента $B4$ пришло к норме.

Лечение баклофеном: Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до лечения составили $4,54 \pm 0,40$, $5,08 \pm 0,38$, $5,54 \pm 0,43$, $5,92 \pm 0,38$, $5,92 \pm 0,40$, $6,31 \pm 0,33$, $6,62 \pm 0,42$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $6,00 \pm 0,45$, $6,46 \pm 0,40$, $7,08 \pm 0,43$, $7,00 \pm 0,44$, $7,46 \pm 0,40$, $7,31 \pm 0,40$, $7,62 \pm 0,40$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B2 = 0,19 \pm 0,08$, $B3 = 4,56 \pm 0,11$, $B4 = 7,43 \pm 0,72$. После лечения: $B2 = 0,38 \pm 0,16$, $B3 = 5,99 \pm 0,15$, $B4 = 7,71 \pm 0,29$. Значения R^2 равные до лечения 0,9820 и после лечения 0,9474 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 2, А. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что готовность к запоминанию уве-

личилась с 4,56 до 5,99 ($p = 0,00006$). Однако ни способность к запоминанию ($p = 0,73$), ни скорость запоминания ($p = 0,32$) не увеличились. Кривая запоминания после лечения началась выше исходной кривой, постепенно приближаясь к последней (рис. 2, А). Среднее количество вспомненных слов было больше после лечения при всех семи предъявлениях ($p \leq 0,031$). В этой группе до лечения оба коэффициента — $B3$ и $B4$ были ниже, чем у группы здоровых испытуемых ($p = 0,0017$ и $p = 0,012$ соответственно). После лечения значение коэффициента $B3$ вернулось к норме, но значение коэффициента $B4$ осталось ниже нормы ($p = 0,007$).

Лечение ноотропилом: Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до лечения составили $4,33 \pm 0,42$, $5,00 \pm 0,52$, $5,83 \pm 0,75$, $5,50 \pm 0,50$, $6,33 \pm 0,67$, $6,50 \pm 0,56$, $7,33 \pm 0,67$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $5,33 \pm 0,71$, $6,17 \pm 0,83$, $6,50 \pm 0,72$, $6,67 \pm 0,67$, $7,50 \pm 0,67$, $8,17 \pm 0,65$, $8,67 \pm 0,49$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B2 = 0,18 \pm 0,26$, $B3 = 4,33 \pm 0,46$,

$B4=8,36\pm 3,64$. После лечения: $B2=0,19\pm 0,24$, $B3=5,33\pm 0,48$, $B4=9,74\pm 3,41$. Значения $R2$ равные до лечения 0,9886 и после лечения 0,9915 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 2, Б. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что ни готовность к запоминанию ($p=0,17$), ни способность к запоминанию ($p=0,79$), ни скорость запоминания ($p=0,98$) не увеличились. После лечения ноотропилом имелась только тенденция ($p \leq 0,08$) к увеличению количества вспомненных слов при первом, втором, четвертом, пятом и шестом предъявлениях. В данной группе коэффициент $B3$ был ниже по сравнению с таковым в группе здоровых испытуемых ($p=0,033$), а после лечения он вернулся к норме.

Лечение этимизолом: Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до лечения составили $4,50\pm 0,43$, $5,20\pm 0,57$, $5,70\pm 0,47$, $5,90\pm 0,46$, $6,10\pm 0,50$, $6,30\pm 0,37$, $6,40\pm 0,31$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $5,70\pm 0,50$, $6,20\pm 0,55$, $6,10\pm 0,48$, $6,30\pm 0,50$, $6,70\pm 0,40$, $6,60\pm 0,37$, $6,80\pm 0,47$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B2=0,40\pm 0,04$, $B3=4,51\pm 0,04$, $B4=6,55\pm 0,08$. После лечения: $B2=0,17\pm 0,20$, $B3=5,76\pm 0,14$, $B4=7,37\pm 1,23$. Значения $R2$ равные до лечения 0,9968 и после лечения 0,8965 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 2, В. Следует отметить, что этимизол вызвал увеличение разброса количества вспомненных слов с уменьшением экспоненциального вида кривой, тогда как до начала лечения количество запомненных слов нарастало экспоненциально, так что значения расположились очень близко к модельной кривой. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что готовность к запоминанию увеличилась с 4,51 до 5,76 ($p=0,000026$). Однако ни способность к запоминанию ($p=0,52$), ни скорость запоминания ($p=0,29$) не увеличились. Кривая запоминания после лечения началась выше исходной кривой до лечения, постепенно приближаясь к последней (рисунке 2, В). Среднее количество вспомненных слов было больше после лечения при первом, втором и четвертом предъявлениях ($p \leq 0,037$). В этой группе значения коэффициента $B3$ и $B4$ до лечения были ниже таковых группы здоровых испытуемых ($p=0,0006$ и $p=0,000005$ соответственно). После лечения коэффициент $B3$ вернулся к норме.

Лечение метапротом: Средние значения количества вспомненных слов при каждом предъявлении до лечения составили $4,38\pm 0,46$, $5,00\pm 0,46$, $5,00\pm 0,54$, $5,38\pm 0,62$, $5,62\pm 0,56$, $6,12\pm 0,55$, $6,00\pm 0,57$. Соответственно после лечения среднее количество слов составило $5,88\pm 0,52$, $6,50\pm 0,46$, $7,00\pm 0,46$, $6,88\pm 0,48$, $7,38\pm 0,53$, $7,50\pm 0,68$,

$7,88\pm 0,74$. Коэффициенты математической модели до лечения: $B2=0,12\pm 0,14$, $B3=4,44\pm 0,16$, $B4=7,60\pm 2,48$. После лечения: $B2=0,19\pm 0,14$, $B3=5,96\pm 0,17$, $B4=8,64\pm 1,18$. Значения $R2$ равные до лечения 0,9461 и после лечения 0,9514 подтверждают удовлетворительность аппроксимации. Кривая запоминания слов показана на рисунке 2, Г. Сравнение параметров кривых до и после лечения выявило, что готовность к запоминанию увеличилась с 4,44 до 5,96 ($p=0,00018$). Однако ни способность к запоминанию ($p=0,71$), ни скорость запоминания ($p=0,73$) не увеличились. Кривая запоминания после лечения прошла выше исходной кривой до лечения (рис. 2, Г). Среднее количество вспомненных слов было больше после лечения во всех предъявлениях ($p \leq 0,036$). В этой группе значение коэффициента $B3$ до лечения было ниже, чем в группе здоровых испытуемых ($p=0,002$), коэффициент $B4$ не отличался от контроля. После лечения значение коэффициента $B3$ вернулось к контролю.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что у больных алкоголизмом, осложнённом черепно-мозговой травмой в анамнезе, было существенное ухудшение показателей запоминания по сравнению со здоровыми испытуемыми. Более того, готовность к запоминанию была хуже и по сравнению с больными алкоголизмом без черепно-мозговой травмы в анамнезе. Следовательно, такие больные больше всего нуждаются в восстановлении процессов запоминания. Было обнаружено, что у группы больных, получавших плацебо, как готовность, так и способность к запоминанию были ниже, чем у контрольной группы здоровых испытуемых. Прием плацебо вернул готовность к запоминанию на уровень контроля, но не повлиял на способность к запоминанию, которая так и оставалась ниже нормы. В группе больных, получавших циннаризин, до лечения готовность и способность к запоминанию не отличались от нормальных значений. Тем не менее, после лечения циннаризином готовность к запоминанию даже превысила нормальное значение, но способность к запоминанию так и осталась ниже нормы. В группе больных, получавших дибазол, готовность к запоминанию до лечения была на нормальном уровне, но способность к запоминанию была ниже. Дибазол увеличил значение готовности к запоминанию выше нормы на уровне тенденции, а способность к запоминанию восстановил до нормального значения. В группе больных, получавших баклофен, до начала лечения готовность и способность к запоминанию была ниже нормы. Баклофен восстановил нормальную готовность к запоминанию, но способность к запоминанию не улучшилась. В группе больных, получавших

ноотропил, до лечения готовность к запоминанию была ниже нормы, но она вернулась к нормальному значению после лечения. В группе больных, получавших этимизол, до начала лечения готовность и способность к запоминанию также была ниже нормы. После лечения готовность к запоминанию вернулась к норме, а способность к запоминанию восстановилась только на уровне тенденции. В группе больных, получавших метапрот, готовность к запоминанию была ниже нормы, но восстановилась до нормальных величин после лечения.

Таким образом, оказалось, что у больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой в анамнезе из применявшихся фармакологических препаратов только дибазол восстановил способность к запоминанию до нормального значения. В то же время, все применявшиеся фармакологические препараты способствовали улучшению готовности к запоминанию. Можно предполагать, что улучшение готовности к запоминанию под влиянием плацебо является результатом психологической мобилизации больных на улучшение работоспособности.

Отсутствие улучшения способности к запоминанию, что отражает состояние долгосрочной памяти, может быть обусловлено несовершенством теста Лурия для оценки запоминания. Следует отметить, что тест Лурия имеет существенный недостаток, заключающийся в использовании только 10 слов, что незначительно превышает объем краткосрочной памяти, который составляет 7 ± 2 слова [18]. Таким образом, у здоровых испытуемых зачастую отмечается эффект «потолка», то есть испытуемый может запомнить больше слов, чем ему предъявляют. Наиболее подходящим для оценки долгосрочной памяти является тест на запоминание 16 слов из четырех семантических категорий — the California Verbal Learning Test [12]. В этом тесте «эффект потолка» минимизирован, что повышает чувствительность теста по выявлению ранних признаков нарушения памяти.

Мы разработали шесть наборов слов по аналогии со списком слов, использованных в тесте CVLT, при этом список слов предъявляли 6 раз для оптимизации достижения асимптотического уровня [4]. Была обследована группа из 21 здорового мужчины в возрасте 25–30 лет. Испытуемые с самого начала называли в среднем 8 слов из списка, а к концу тестирования запоминали 15–16 слов. Таким образом, здоровые испытуемые в состоянии запомнить в 1,5 раза больше слов по сравнению с десятью словами из теста Лурия. Коэффициенты математической модели для усредненной по группе кривой запоминания приняли следующие значения $B_2 = 0,43 \pm 0,08$, $B_3 = 8,16 \pm 0,26$, $B_4 = 15,72 \pm 0,57$. Модель удовлетворительно аппроксимировала число названных слов: коэффициент детерминации — $R^2 = 0,9932$. Полученные результаты подтверждают,

что увеличение списка слов до 16 минимизирует «эффект потолка» и тем самым повышает чувствительность теста по выявлению ранних признаков нарушения долгосрочной памяти и эффективности её восстановления у больных алкоголизмом путем фармакологической коррекции.

Принимая во внимание, что аурикулярная акупунктура улучшает способность к запоминанию [3], при лечении больных алкоголизмом с черепно-мозговой травмой целесообразно сочетание медикаментозного лечения исследованными фармакологическими препаратами и метода аурикулярной акупунктуры, что, вероятно, сможет обеспечить улучшение как краткосрочной, так и долгосрочной памяти. При этом математическое моделирование кривой запоминания позволит более точно оценить состояние памяти у больных алкоголизмом в процессе их лечения и реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерышев О. Ф., Рыбакова Т. Г., Шабанов П. Д. Алкогольная зависимость. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002.
2. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных повреждениях мозга. — Москва: Изд-во МГУ, 1962.
3. Сапронов Н. С., Шабанов П. Д., Степанов И. И., Ефремов О. М., Лосев Н. А. Восстановительное лечение нарушения памяти у больных наркоманией и алкоголизмом с использованием акупунктуры // Мед. акад. журн. — 2010. — Т. 10. № 4. — С. 229–234.
4. Степанов И. И., Ефремов О. М., Суворов Н. Б., Даниловский М. М., Майданов Н. П., Шклярчук С. П. Информативность математической модели процесса обучения // Информационно-управляющие системы. — 2011. № 1. — С. 34–40.
5. Частотный словарь русского языка. — М.: Русский язык, 1977.
6. Шабанов П. Д. Руководство по наркологии. — СПб.: Лань, 1998.
7. Шабанов П. Д. Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998.
8. Шабанов П. Д., Штакельберг О. Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация. — СПб.: Лань, 2000.
9. Ashla P. M., McMurtry A. M., Licht E., Mendez M. F. Retrospective posttraumatic amnesia in traumatic brain injury // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 467–468.
10. Geary E. K., Kraus M. F., Pliskin N. H., Little D. M. Verbal learning differences in chronic mild traumatic brain injury // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2010 — Vol. 16, № 3. — P. 506–516.
11. D'Argembeau A., Van Der Linden M., Verbanck P., Noel X. Autobiographical memory in non-amnesic alcohol-dependent patients // Psychol. Med. — 2006 — Vol. 36, № 3. — P. 1707–1715.
12. Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. California Verbal Learning Test — Second Edition: Adult version manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000.
13. Draper N. R., Smith H. Applied regression analysis. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1981.
14. Ersche K. D., Clark L., London M., Robbins T. W., Sahakian B. J. Profile of executive and memory function

- associated with amphetamine and opiate dependence // *Neuropsychopharmacology*. — 2006. Vol. 31, № 4. — P. 1036–1047.
15. *Grodins F. S.* Control theory and biological systems. New York and London: Columbia University Press, 1963.
 16. *Himmelblau D. M.* Process analysis by statistical methods. New York: John Wiley and Sons, Inc., 1970.
 17. *Milsum J. H.* Biological control systems analysis. New York and London: McGraw-Hill Book Company, 1966.
 18. *Miller G. A.* The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information // *Psychol. Rev.* — 1956. Vol. 63, № 1. — P. 81–97.
 19. *Pitel A. L., Witkowski, T., Vabret, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Eustache, F., Beaunieux, H.* Effect of episodic and working memory impairments on semantic and cognitive procedural learning at alcohol treatment entry // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2007. Vol. 31, № 2. — P. 238–248.
 20. *Serino A., Ciaramelli E., Di Santantonio A., Ladavas E.* A rehabilitative program for central executive deficits after traumatic brain injury // *Brain Cogn.* — 2006. Vol. 60, № 2. — P. 213–214.
 21. *Skandsen T., Finnanger T. G., Andersson S., Lydersen S., Brunner J. F., Vik A.* Cognitive impairment 3 months after moderate and severe traumatic brain injury: a prospective follow-up study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2010. Vol. 91, № 12. — P. 1904–1913.
 22. *Verdejo-Garcia A., Bechara A., Recknor E. C., Perez-Garcia M.* Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2006. Vol. 12, № 3. — P. 405–415.

◆ Информация об авторах

Степанов Игорь Игоревич — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН». E-mail: igorstep@is12044.spb.edu.

Лосев Николай Андреевич — д. м. н., профессор, зав. лабораторией отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН». E-mail: iem@iemrams.ru.

Гаврилова Ирина Витальевна — соискатель отдела нейрофармакологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН». E-mail: iem@iemrams.ru.

Сапронов Николай Сергеевич — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии и заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: iem@iemrams.ru; sns@iemrams.ru

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ. Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

METHODOLOGY OF MEMORY STUDY IN PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ITS DISORDERS IN ALCOHOLICS SUFFERED FROM TRAUMATIC BRAIN INJURY

Stepanov I. I., Gavrilova I. V., Losev N. A., Sapronov N. S., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** The main goal of the current research was to assess memory impairments via learning curves and its restoration during the process of rehabilitative treatment of alcoholic patients having traumatic brain injury with pharmacological correction. We applied a mathematical model $Y = B3 \cdot \exp(-B2 \cdot (X-1)) + B4 \cdot (1 - \exp(-B2 \cdot (X-1)))$, where X is the trial number; Y is the number of recalled correct words, B2 is the learning rate, B3 is readiness to learn and B4 is ability to learn. Readiness to learn and ability to learn were significantly below in alcoholic patients in comparison with healthy participants. Treatment with vasorelaxants Cinnarizine and Dibazol, central muscle relaxant Baclofen, nootropics Nootropil and Aethimizol, as well as actoprotector Metaprot (Bemithyl) returned readiness to learn up (short-term memory) to normal values. However, ability to learn (long-term memory) was restored only with Dibazol. Use of 10 words in a list of Luria's memory test is insufficient for exact assessment of the long-term memory and should be increased up to 16 words.

◆ **Key words:** memory; learning curve; mathematical model; nootropics; alcoholics; traumatic brain injury.

Stepanov Igor Igorevich — PHD (Pharmacology), Senior Researcher, S. V. Anichkov Dept. of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. Acad. Pavlov street, 12, St. Petersburg 197376, Russia. E-mail: igorstep@is12044.spb.edu.

Losev Nikolay Andreevich — PHD, head of S. V. Anichkov Dept. of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. Acad. Pavlov street, 12, St. Petersburg 197376, Russia. E-mail: iem@iemrams.ru.

Gavrilova Irina Vitalevna — S. V. Anichkov Dept. of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. Acad. Pavlov street, 12, St. Petersburg 197376, Russia. E-mail: iem@iemrams.ru; sns@iemrams.ru

Sapronov Nikolai Sergeevich — Corresponding Member of RAMS, Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head of the S. V. Anichkov Dept. of Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. Acad. Pavlov street, 12, St. Petersburg 197376, Russia. E-mail: iem@iemrams.ru; sns@iemrams.ru

Shabanov Petr Dmitrievich — PhD, Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Acad. Lebedev St., 6, St. Petersburg 194044, Russia, e-mail: pdshabanov@mail.ru.