УДК 615.5

Ф.Ю.Белозерцев, С.В.Юнцев, Ю.А.Белозерцев, В.Л.Колодий

ВЛИЯНИЕ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ И ПАНТОГАМА НА ПЕРЕРАБОТКУ ИНФОРМАЦИИ В СИСТЕМАХ ПАМЯТИ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Резюме. *Спектр мнемотропного действия гамк-позитивных препаратов имеет большие различия. Не избирательно действующее гамк-позитивное средство вальпроат натрия улучшает показатели рабочей памяти, обучение и отсроченное воспроизведение в системах процедурной и семантической памяти. ГАМКв-миметик пантогам избирательно повышает успешность выработки рабочей и процедурной памяти.*

Известно, что в остром периоде черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта лекарственная терапия направлена на защиту мозга от вторичных повреждений мозга (ВПМ), обусловленных ишемией, гипоксией, судорожными явлениями, и протекцию когнитивных функций (7,12). С этой целью принято рекомендовать фармакотерапию ГАМК-позитивными нейрометаболическими препаратами (9). Однако их влияние на сопутствующие инсульту и травме мозга мнестические нарушения изучено недостаточно (5, 8). Как правило, посттравматические и постинсультные когнитивные нарушения проявляются грубыми сдвигами переработки информации в семантической, эпизодической и процедурной памяти. Обновление этих информационных систем памяти связано с мышлением и обучением. Считается, что они локализуются в различных областях мозга (2,3,4).

С учетом этого в работе изучено влияние ГАМКв-позитивного препарата пантогама, и неизбирательного ГАМК-позитивного препарата вальпроата натрия на переработку информации в системах семантической и процедурной памяти.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛ. Обследовано 56 пациентов с низкими способностями к обучению, которые были распределены на 5 групп. В каждой группе определяли исходное состояние памяти по опроснику Д. Харриса (13). Оценку состояния когнитивных функций производили после полудня с помощью батареи тестов (1): "проба на воспроизведение 30 слов", используемая для оценки объема рабочей памяти, кратковременной памяти (воспроизведение слов в конце списка) и долговременной памяти воспроизведение слов из середины списка после обратного счета); "корректурная проба", выявляющая точность внимания, "отсчитывание", используемое для выявления скорости элементарного мышления; "проба на кодирование слов", выявляющая объем кодирования вербальной информации; "проба на заучивание 30 односложных слов и 30 ассоциаций", характеризующая состояние семантической памяти; "проба на заучивание моторного навыка", выявляющая состояние процедурной системы памяти.

Препараты вводили перорально 1 раз в сутки перед сном в течение 10 дней в следующих дозировках: пантогам 100 мг/кг/сутки, вальпроат натрия 150 мг/сутки, и препарат сравнения пирацетам 400 мг/сутки. Контрольная группа получала плацебо. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Microsoft Office 2000". Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по непараметрическому критерию (U) Манна - Уитни.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. С помощью опросника Д.Харриса установлено суждение пациентов относительно состояния собственной памяти о повседневных событиях. До назначения препаратов и плацебо во всех группах пациентов количество баллов колеблется в пределах 63,7±6,6 - 69,6±6,2, что указывает на отсутствие значительных сбоев памяти. Согласно шкале Харриса - Сандерленда показатели памяти у испытуемых находятся у нижней границы среднего уровня памяти на повседневные события.

Первоначально у пациентов с низкими способностями к обучению обследовано состояние рабочей памяти. Как установлено, после 10 дневного курса все изученные препараты способствуют увеличению индекса переработки информации в рабочей памяти (табл. 1).

Анализ влияния этих средств на отдельные механизмы переработки информации в рабочей памяти показал, что ноотроп пирацетам и пантогам не вызывает достоверного улучшения процессов внимания, скорости элементарного мышления и кодирования семантической информации. Однако пирацетам активирует процессы сохранения семантической информации в кратковременной и долговременной памяти, о чем свидетельствует избирательное увеличение количества запоминаемых слов в конце предъявленного спис-

Таблица 1

Влияние ГАМК-позитивных препаратов на состояние рабочей памяти

Препарат и его доза (мг/кг)	Индекс объема рабочей памяти (%)	Индекс объема кодирования информации (%)	Индекс точности внимания (%)	Скорость мышления (операций/ мин.)	Индекс кратковременной памяти (%)	Индекс долговременной памяти (%)
Контроль 13-16 час.	17,3±1,7	12±0,9	89,8±4,1	19,2±1,6	41,2±3,2	15,7±1,8
Пирацетам 400	25,4±1,4*	14,5±1,1	92,5±5,2	22,8±1,8	58,7±2,9*	24,4±2,2*
Пантогам 100	24,3±3,1	10,9±1	85,1±1,6	16,6±2,2	45,7±6,7	22,4±2,1*
Вальпроат натрия 150	27,6±1,7*	32,1±2,4**	84,2±6,1	23,2±2,4	49,2±3,3	34,9±1,8**

Примечание. Достоверность различий контроль - опыт: * - P<0,05 и ** - P<0,01

ка и в середине списка, воспроизводимого после обратного счета тройками. Вместе с тем, пантогам активирует удержание в памяти слов, предъявленных испытуемым в середине списка, что указывает на улучшение переработки информации с привлечением процессов долговременной памяти. Наибольшей силой действия на механизмы рабочей памяти обладает вальпроат натрия, который улучшает на 20% переработку информации в процессе перекодирования и на 19% сохранение информации в системе долговременной памяти.

Можно предположить, что эффект изученных препаратов на систему рабочей памяти связан с их влиянием на механизмы как переработки, так и фиксации информации в системах памяти. Поэтому проведено исследование изменений процессов фиксации информации в семантической памяти пациентов с помощью теста на заучивания вербальной информации и ее отсроченного воспроизведения в течение 1 часа после сеанса обучения и через 7 суток (таблица 2 и 3).

У лиц с низкими способностями к обучению курсовое введение гамкергических препаратов вальпроата натрия увеличивает успешность заучивания односложных слов на 15,5% (P 0,01). С другой стороны, пирацетам и пантогам в изученных дозировках не улучшали процессы заучивания односложных слов. В исследовании не обнаружено влияния этих препаратов на заучивание ассоциаций. Вместе с тем, вальпроат натрия оказывал отчетливое стимулирующее влияние на воспроизведение ассоциаций после 4 сеансов обучения, достоверно увеличивая индекс их заучивания на 24%.

Регистрация показателей отсроченного воспроизведения ассоциаций через 1 час и 7 суток после сеанса обучения выявила, что курсовое назначение пирацетама не изменяет отсроченного воспроизведения семантической информации. Пантогам оказывает избирательное стимулирующее влияние на отсроченное на 1 час воспроиз-

Таблица 2

Влияние ГАМК-позитивных препаратов на деятельность системы семантической памяти

Группа пациентов и препарат	Доза препаратов (мг/сутки)	Индекс заучивания информации (в %)	
		Семантическая память (односложные слова)	Семантическая память (ассоциации)
Контроль 13-16 ч.		37,8±3,7	32,7±2,9
Пирацетам	400	34,2±2,6	30±3,1
Пантогам	100	43,3±5,1	43,3±5,1
Вальпроат натрия	150	53,3±4,2**	56,7±2,7**

Условные обозначения: достоверность различий при сравнении контроль - опыт: * - P<0,05 и ** - P<0,01.

Таблица 3

Влияние ГАМК-позитивных препаратов на отсроченное воспроизведение из семантической памяти

Группа пациентов	Доза (мг/сутки)	Индекс отсроченного воспроизведения ассоциаций (в %)	
		Семантическая память	
		1 час	7 сутки
Контрольная группа		33,7±2,6	24,8±2,5
Пирацетам	400	35,3±4	23,3±2,7
Пантогам	100	45,1±3,5*	30,8±3,8
Вальпроат натрия	150	42,6±2,7*	44,1±3,2*

Условные обозначения: Значимость различий при сравнении контроль - опыт: * - P<0,05

ведение из системы семантической памяти. Вместе с тем, вальпроат натрия улучшает отсроченное воспроизведение ассоциаций как на 1 час, так и 7 суток (таблица 3).

Поскольку показатели отсроченного воспроизведения через 1 час отражают механизмы сохранения информации в системе кратковременной памяти (4), можно заключить, что ГАМКв-миметик пантогам активирует сохранение информации в этой системе. С другой стороны неизбирательный гамк-позитивный препарат вальпроат натрия улучшает сохранение информации как в системе кратковременной, так и долговременной памяти.

В следующей серии опытов проанализированы сдвиги успешности выработки и воспроизведения процедурного навыка, состоящего из 10 последовательных сенсомоторных реакций. В 5 сеансе выработки процедурного навыка обнаружено достижение критерия обучения у 16,7% испытуемых контрольной группы.

За исключением пирацетама изученные препараты у испытуемых с низкими способностями к обучению увеличивают скорость выработки процедурного навыка, о чем свидетельствует уменьшение общего времени обучения (таб. 4). Вместе с тем, 10-дневный курс назначения препаратов уменьшает числа проб, которые требовались для достижения критерия обучения. Успешность фиксации в памяти процедурного навыка примерно в равной степени стимулируют ноотроп пирацетам ГАМКв-позитивный препарат пантогам и неспецифический гамк-позитивный препарат вальпроат натрия. Эти препараты увеличивают успешность выработки процедурного навыка на 34-39% по сравнению с контролем.

Таким образом, курсовой прием гамк-позитивных препаратов вальпроата натрия и пантогама приводит к повышению эффективности когнитивных функций, обеспечивающих приобретение нового процедурного навыка.

В настоящее время получены новые сведения о молекулярных механизмах действия гамкергических препаратов (11). При этом вальпроат натрия рассматривается как блокатором ГАМК-трансаминазы, что ведет к повышению высвобождения ГАМК в синаптосомах, тогда как пантогам можно отнести к средствам, активирующим ГАМКв-рецепторы нейронов.

Согласно полученным данным спектр мнемотропного действия гамк-позитивных препаратов имеет большие различия. Не избирательно

Таблица 4

Влияние препаратов с нейропротекторной активностью на выработку процедурного навыка у здоровых испытуемых

Препарат	Доза препарата (мг/сутки)	Показатели успешности выработки процедурного навыка	
		Общее время обучения (до критерия) (сек.)	Общее количество проб (до критерия обучения)
Контроль		1149,4 ±41	272,2 ±12,3
Пирацетам	400	1021±89,2	165±21,1**
Пантогам	100	805±86*	170,9±38,6**
Вальпроат натрия	150	641,4±37,2**	180,2±16,9**

Примечание: * - P<0,05 и ** - P<0,01 при сравнении показателей контроль - опыт

действующее гамк-позитивное средство вальпроат натрия улучшает показатели рабочей памяти, обучение и отсроченное воспроизведение в системах процедурной и семантической памяти. Пантогам и пирацетам избирательно повышают успешность выработки рабочей и процедурной памяти.

Одной из основных когнитивных функций является переработка информации. Ее связывают с кратковременной и долговременной памятью. Кратковременную память рассматривают как переработку информации, когда доминирует сенсорно-перцептивный код (4, 6). При этом слияние сенсорных стимулов с информацией, которая извлекается из различных баз памяти, позволяет осмысленно интерпретировать сенсорные стимулы и после кодирования сохранять их следы.

Долговременную память принято подразделять на семантическую, эпизодическую и процедурную. Обновление этих информационных систем памяти связано с мышлением и обучением. В семантической хранятся следы, касающиеся вербальных и других знаний, неопределенных в пространственно-временном отношении. В процедурной памяти - следы о приобретенных моторных навыках деятельности. Считается, что они локализуются в различных областях мозга (2, 4, 6).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что эффективность отдельных препаратов с гамкергическими свойствами у больных с посттравматической или постинсультной деменцией будет зависеть от степени поражения у них сис-

тем кратковременной, семантической или процедурной долговременной памяти.

Принято считать, что консолидация следа зависит от активности механизма поиска информации, характера информационной составляющей следов и особенностей запоминающей системы [1, 2, 6]. В наших опытах установлено, что неспецифически действующий гамк-позитивный препарат вальпроат натрия повышает эффективность переработки вербальной информации различной степени сложности и ее консолидации в системе семантической и процедурной памяти.

Считается, что кратковременная память функционирует на основе ионных механизмов синапса. Ее регуляция осуществляется через Na+/K+-АТФ-азу, активность калиевых каналов и выброс возбуждающих медиаторов. Процессы переработки информации клетками мозга сопровождаются перестройкой ультраструктуры митохондрий, аппарата Гольджи, изменениями ядерной оболочки, увеличением площади гранулярного эндоплазматического ретикулума в соме нейрона и агранулярного ретикулума (4). Улучшение показателей переработки информации под влиянием позитивных модуляторов гамкергической передачи в ЦНС, может быть связано с их влиянием на механизмы дискриминации сигналов и их кодирования, что облегчает консолидацию энграмм в различных системах памяти (4,10). Согласно нашим данным наличие у препарата ГАМКа-позитивного эффекта гораздо эффективнее улучшает когнитивные функции, участвующие в переработке информации в системах семантической и процедурной памяти, чем ГАМКв- позитивные препараты, например, пантогам. Следовательно, по сравнению с ГАМКв-позитивными веществами вальпроат натрия и другие ГАМКа-позитивные препараты являются перспективными средствами для устранения не только эмоциональных, поведенческих и неврологических расстройств, но и нарушений когнитивных функций и мнестических расстройств у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцев Ф.Ю. Анализ состояния когнитивных способностей у здоровых испытуемых в разное время дня / Белозерцев Ф.Ю., Слободенюк Т.Ф., Шабельская В.В., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. // Забайкальский медицинский вестник . - 2003.-№ 4.- с.38-42
2. Ф. Блум, А. Лейзерсон, Л. Хофстедтер Мозг, разум и поведение / Ф. Блум, А. Лейзерсон, Л. Хофстедтер - М.: Мир, 1988.- 248 с.
3. В.В. Захаров Нарушения памяти // Русский медицинский журнал. - 2000. - т.8. -№10. - С.402-407.
4. Бэддели А. Ваша память / Бэддели А. // М.: Изд. ЭКСМО-Пресс,2001.-320 с.
5. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., В.И. Скворцова. - Москва: Медицина. 2001.-327.
6. Дамулин И.В. Деменция / Дамулин И.В. // Русский медицинский журнал. - 2000.- Т. 8. - №10. - С.433-439.
7. Касымов Р.Д., Кондратьев А.Н. Основные принципы хирургического лечения и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / Касымов Р.Д., Кондратьев А.Н. . - Санкт-Петербург, 2001.- 88 с.
8. Мартуза З. Травма. - / Мартуза З., Проктор М. // Неврология под ред Самуэльс М. . - М.: Практика,1997. - С. 355-398
9. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Мирзоян Р.С. / /Фармакология.- 2003.- т.66.- №2.- с. 53-57
10. Руисел И. Зависимость процесса запоминания от возраста и интеллектуальных способностей / Руисел И. // Сб. Психологические исследования познавательных процессов и личности. - М.: Наука,1984. - С. 73-79.
11. Сергеев П.В. Рецепторы /Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. - Волгоград: изд. "Семь ветров",1999.- 640 с.
12. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф дис. д-ра мед. наук: 14.00.28/Скоромец Т.А-.;Российский НИИ нейрохирургии. - Санкт-Петербург, 2002. -44.
13. Harris J.E. Memory aids people use: Two interview srudies / Harris J.E. //Memory and Cognition. - 1980. - №8.- с. 31-36