

УДК. 615.711

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

## **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 мнемоторного 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 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 [5, 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. Согласно современным представлениям переработка информации осуществляется в системах семантической, эпизодической и процедурной памяти, которые локализируются в различных областях мозга [2, 3, 4].

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

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Обследовано 56 пациентов с низкими способностями к обучению, которые были распределены на 5 групп. Формирование контингента испытуемых проведено с учетом корреляции между академической успеваемостью и уровнем интеллекта [1, 10]. В каждой группе определяли исходное состояние памяти по опроснику Д. Харриса [14]. Оценка состояния когнитивных функций производили пос-

ле 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); "корректирующая проба", выявляющая точность внимания, "отсчитывание", используемое для выявления скорости элементарного мышления; "кодирование слов", выявляющая объем кодирования вербальной информации; "заучивание 30 односложных слов и 30 ассоциаций", характеризующая состояние семантической памяти; "выработка и 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/сутки, вальпроат натрия 150 мг/сутки, и препарат сравнения пираретам 400 мг/сутки. Контрольная группа получала плацебо. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ БИОСТАТ. Оценка достоверности различий (контроль-опыт) проводили по непараметрическому критерию (U) Манна - Уитни.

**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 пираретам и пантогам не вызывают достоверного улучшения процессов внимания, скорости элементарного мышления и кодирования семантической информации. Однако пираретам активизирует процессы сохранения семантической информации в кратковременной и долговременной памяти, о чем свидетельствует избирательное увеличение количества

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.)
Контроль 13-16 час.	17,3±1,7	12±0,9	89,8±4,1	19,2±1,6
Пирацетам 400	25,4±1,4*	14,5±1,1	92,5±5,2	22,8±1,8
Пантогам 100	24,3±2,1*	10,9±1	85,1±1,6	16,6±2,2
Вальпроат натрия 150	27,6±1,7*	32,1±2,4**	84,2±6,1	23,2±2,4

Примечание: достоверность различий контроль - опыт: \* - P<0,05 и \*\* - P<0,01

запоминаемых слов в конце предъявленного списка и в середине списка, воспроизводимого после обратного счета тройками (табл. 2).

Вместе с тем, пантогам активизирует 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.

Очевидно, эффект изученных препаратов на систему рабочей памяти связан с их влиянием на механизмы как переработки, так и фиксации информации в системах памяти. Поэтому проведение исследования изменений процессов фиксации

Таблица 3  
Влияние препаратов на состояние системы семантической памяти

Группа пациентов и препарат	Доза препаратов (мг/сутки)	Индекс заучивания информации в 4 сеансах обучения (%)	
		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**

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

Таблица 2  
Влияние ГАМК-позитивных препаратов на состояние рабочей памяти

Препарат и его доза (мг/кг)	Индекс кратковременной памяти (%)	Индекс долговременной памяти (%)
Контроль	41,2±3,2	15,7±1,8
Пирацетам 400	58,7±2,9*	24,4±2,2*
Пантогам 100	45,7±6,7	22,4±2,1*
Вальпроат натрия 150	49,2±3,3	34,9±1,8**

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

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 3, 4).

У лиц с низкими способностями к обучению курсовое введение ГАМКа+в-миметика вальпроата натрия увеличивает успешность заучивания односложных слов на 15,5% (P<0,01). С другой стороны, пирацетам и пантогам в изученных дозировках не улучшают 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

Таблица 4  
Влияние препаратов на отсроченное воспроизведение ассоциаций

Группа пациентов Препарат и его доза (мг/сутки)	Индекс отсроченного воспроизведения ассоциаций (%)	
	Семантическая память	
	1 час	7 суток
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*

Примечание: достоверность различий контроль - опыт: \* - P<0,05

Таблица 5  
Влияние препаратов 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

назначение пирацетама не изменяет отсроченного воспроизведения семантической информации. Пантогам оказывает избирательное стимулирующее влияние на отсроченное на 1 час воспроизведение из системы семантической памяти. Вместе с тем, вальпроат натрия улучшает отсроченное воспроизведение ассоциаций как на 1 час, так и 7 суток (таблица 4).

Поскольку показатели отсроченного воспроизведения через 1 час отражают механизмы сохранения информации в системе кратковременной памяти (4), можно заключить, что ГАМК-миметик пантогам активизирует сохранение информации в этой системе. С другой стороны, избирательный 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. 5). 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, ГАМК-позитивный препарат пантогам и 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, 13]. При этом вальпроат натрия, блокируя ГАМК-трансаминазу пре-синаптической зоны, повышает высвобождение ГАМК в синапсах, содержащих ГАМК- и ГАМК-рецепторы. С другой стороны, пантогам способен активировать ГАМК-рецепторы нейронов мозга. Очевидно, спектр мнемоторного действия ГАМК-позитивных препаратов определяется молекулярными мишенями их действия. Активация вальпроатом натрия ГАМК- и ГАМК-рецепторы нейрональных мембран мозга создает условия для улучшения функционирования систем рабочей памяти процедурной и семантической памяти.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцев Ф.Ю. Анализ состояния когнитивных способностей у здоровых испытуемых в разное время дня /Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А. и др. // 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 . - 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 / 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 . - 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 / 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. Сосина В.Б. Возможность и перспективы применения пантокальцина в клинической практике /Русский медицинский ж.- 2004.- №5.-с. 256-260
14. Harris J.E. Memory aids people use: Two interview studies /Memory and Cognition. - 1980. - №8.- с. 31-36