

TÁC DỤNG CỦA HALOPERIDOL LÊN HOẠT ĐỘNG VẬN ĐỘNG, TƯƠNG TÁC XÃ HỘI VÀ HỌC TẬP TRÊN CHUỘT ĐƯỢC DÙNG KETAMINE TRƯỜNG DIỄN

Lưu Thị Thu Phương¹, Cấn Văn Mão², Nguyễn Lê Chiến², Hisao Nishijo³,
Trần Hải Anh^{2*}

TÓM TẮT: Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng của haloperidol đến hoạt động vận động, tương tác xã hội và học tập trên động vật được tiêm trường diễn ketamine gây mô hình bệnh tâm thần phân liệt. Nghiên cứu được tiến hành trên 99 chuột nhắt trắng đực, khỏe mạnh, 7–10 tuần tuổi. Kết quả nghiên cứu cho thấy tiêm ketamine liều 20 mg/kg thể trọng/ngày liên tục trong 14 ngày không ảnh hưởng đến hoạt động vận động nhưng làm giảm hoạt động tương tác xã hội của chuột nhắt so với nhóm chứng. Haloperidol liều 2 mg/kg/ngày có khả năng cải thiện hành vi tương tác xã hội nhưng không cải thiện trí nhớ không gian của chuột gây mô hình so với nhóm chứng.

Từ khóa: ketamine, haloperidol, tương tác xã hội, chuột nhắt

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tâm thần phân liệt (TTPL) là một bệnh loạn thần nặng, ảnh hưởng tới khoảng 1% dân số thế giới. Nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của bệnh đã được đưa ra, ứng với mỗi giả thuyết lại có những phương pháp đặc thù gây mô hình bệnh TTPL trên động vật thực nghiệm [7] nhằm góp phần tìm hiểu cơ chế bệnh sinh - là vấn đề vẫn chưa hoàn toàn được sáng tỏ [3] và cho điều trị - vốn vẫn còn khó khăn. Giả thuyết về suy giảm chức năng hệ glutamate hiện đang được quan tâm và phương pháp tác động dược học làm suy giảm chức năng hệ thụ thể N-methyl-D-aspartate nhằm gây mô hình TTPL rất phù hợp với điều kiện thực tế của Việt Nam. Tuy nhiên, những nghiên cứu về nội dung này ở nước ta còn rất hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu sau: (i) gây mô hình TTPL trên chuột nhắt bằng tiêm trường diễn

ketamine, một chất đối kháng thụ thể NMDA và (ii) đánh giá tác động của haloperidol lên hành vi, học tập và trí nhớ của động vật gây mô hình.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các thực nghiệm được tiến hành trên 99 chuột nhắt đực trắng khỏe mạnh, 7–10 tuần tuổi, trọng lượng trung bình 27 ± 3 g, do ban chăn nuôi Học viện Quân y cung cấp. Chuột được chia đều và ngẫu nhiên vào 3 lô thí nghiệm gồm tiêm ketamine/uống haloperidol (Ket/Hal), tiêm ketamine/uống nước (Ket/H₂O) và tiêm nước muối sinh lý/uống nước (NaCl/H₂O), được chăm sóc và nuôi trong phòng thoáng mát, ăn uống đầy đủ, chu kỳ sáng tối được duy trì 12/12 giờ.

2.2. Phương tiện và hóa chất

2.2.1. Phương tiện

Buồng thực nghiệm được quay vài đen có kích thước 150 × 150 × 150 cm để cách ly với môi trường xung quanh và tránh các yếu tố gây nhiễu. Môi trường mở có kích thước 40 × 40 × 60 cm, được làm bằng khung gỗ, đáy gỗ được sơn đen, bốn mặt lắp kính trong (hình 1).

Buồng tương tác xã hội của chuột gồm hai buồng: buồng lớn được làm bằng khung gỗ có kích thước 40 × 40 × 60 cm,

¹ Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

² Học viện Quân y

³ Đại học Toyama, Nhật Bản

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Trần Hải Anh

Email: anhhtr@yahoo.com

Ngày nhận bài: 23/10/2015

Ngày nhận bài phản biện: 26/11/2015

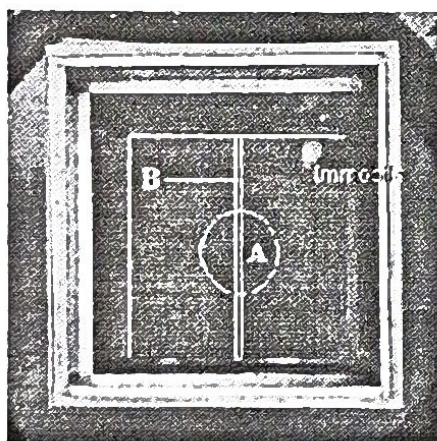
Ngày chấp nhận đăng: 30/11/2015

bốn mặt lắp kính trong; buồng nhỏ có kích thước $12 \times 12 \times 15$ cm, đặt ở trong buồng lớn, mặt trên và mặt đáy làm bằng nhựa mica, các mặt bên được làm bằng các thanh inox xếp song song để động vật có thể tương tác với nhau (ví dụ: ngửi, đánh hơi, bới lông...). Vùng giao tiếp là vùng bao quanh buồng nhỏ, rộng 2 cm (hình 2).

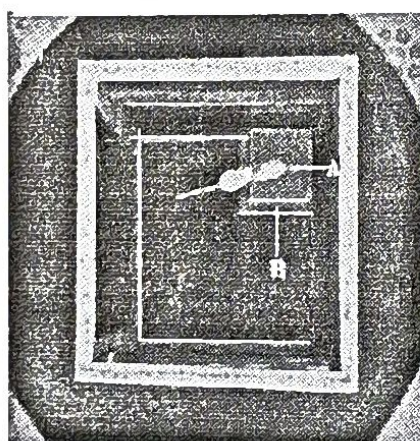
Mê lộ nước được đặt trong buồng thực nghiệm là một chậu tròn (đường kính 100 cm, thành cao 30 cm) sơn đen toàn bộ mặt

trong, đổ ngập nước 18–20 cm với nhiệt độ nước được duy trì ở $25-27^{\circ}\text{C}$, được đánh dấu chia đều làm 4 góc phần tư. Bền đồ (platform) làm bằng nhựa trong, đặt ở trung tâm một góc phần tư, chìm cách mặt nước khoảng 0,5 cm (hình 3).

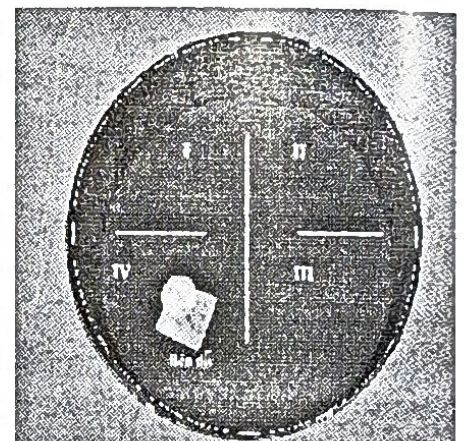
Các hình ảnh hoạt động của động vật được ghi lại và phân tích trên hệ thống ANY-maze (Stoelting, Hoa Kỳ).



Hình 1. Môi trường mở với vùng trung tâm (A) và đường giữa (B).



Hình 2. Buồng tương tác xã hội. Buồng nhỏ có động vật (A) và vùng tương tác (B).



Hình 3. Mê lộ nước với các góc phần tư (I, II, III, IV) và bến đỗ.

2.2.2. Hóa chất

- Ketamine hydrochloride lọ 10 ml (50 mg ketamine/ml) (Rotexmedica, Trittau, Đức).
- Haloperidol viên nén (1,5 mg/viên) (Danapha Pharmaceutical Jsc., Việt Nam).
- Dung dịch NaCl 0,9% (Euro-Med, Philippines).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Sử dụng thuốc

Ketamine tiêm phúc mạc liều 20 mg/kg thể trọng/ngày [2], haloperidol dùng đường uống liều 2 mg/kg thể trọng, 1 lần/ngày vào buổi sáng, liên tục trong 14 ngày. NaCl 0,9% và nước cất lần lượt được dùng đường tiêm và uống với liều 10 ml/kg thể trọng/ngày trong thời gian tương ứng.

2.3.2. Thiết kế nghiên cứu

Trước khi tiêm toàn bộ chuột được kiểm định lần 1 gồm test môi trường mở, tương tác xã hội trong 3 ngày liên tiếp và

mê lộ nước 1 ngày. Giai đoạn gây mô hình: nhóm Ket/Hal và Ket/H₂O tiêm ketamine; nhóm NaCl/H₂O (chứng) tiêm NaCl 0,9%. 24 giờ sau lần tiêm cuối cùng, toàn bộ chuột được kiểm định lần 2 gồm test môi trường mở, tương tác xã hội trong một ngày. Sau đó nhóm Ket/Hal được điều trị bằng haloperidol, nhóm Ket/H₂O và NaCl/H₂O uống nước cất trong thời gian tương ứng. 24 giờ sau lần điều trị cuối cùng, toàn bộ chuột được kiểm định lần 3 gồm test môi trường mở, tương tác xã hội 1 ngày và mê lộ nước 7 ngày liên tiếp.

2.3.3. Quy trình kiểm định vận động tự phát và tương tác xã hội

Test môi trường mở, tương tác xã hội và mê lộ nước được thực hiện theo những nghiên cứu trước đây [4], [5], [6] có cải tiến, cụ thể như sau:

Test vận động tự phát trong môi trường mờ: chuột phân tích được thả vào trung tâm của môi trường mờ. Các hoạt động của chuột trong môi trường mờ được ghi lại bằng CCD camera có độ phân giải cao, thời gian ghi cho mỗi chuột là 10 phút/ngày. Kết thúc mỗi lần kiểm định, thiết bị được lau sạch và khử trùng bằng cồn 70°.

Test tương tác xã hội: hai chuột được cho vào buồng ghi. Đặt chuột phân tích vào trung tâm của buồng lớn, chuột đối tác vào buồng nhỏ. Chuột đối tác là chuột đực trưởng thành, khỏe mạnh, nuôi khác lồng so với chuột phân tích. Các hoạt động, hành vi của hai chuột được ghi lại bằng CCD camera có độ phân giải cao, thời gian ghi cho mỗi lần kiểm định là 10 phút/ngày. Kết thúc mỗi lần kiểm định, thiết bị được lau sạch và khử trùng bằng cồn 70° và thay chuột đối tác mới.

Test mê lộ nước Morris: trước khi tiến hành bài tập, chuột được đặt trong buồng thực nghiệm 60 giây để thích nghi với môi trường. Đặt chuột lên bển đổ 30 giây, rồi nhắc chuột ra khỏi bển đổ và thả vào giữa một góc phần tư bất kỳ theo hướng quay mặt về phía bển đổ. Thời gian cho chuột bơi tìm bển đổ tối đa là 60 giây. Trong thời gian này nếu tìm được bển đổ, chúng được nghỉ lại đó 5–10 giây. Quá 60 giây mà chưa tìm được bển đổ, chúng được đặt lên đó trong 20 giây. Kiểm định với hai góc phần tư còn lại với quy trình tương tự trên. Sau 20–30 phút, lặp lại quy trình lần 2 như trên. Như vậy mỗi chuột được kiểm định hai lần ở ba góc phần tư (6 lần/ngày).

2.3.4. Các chỉ số nghiên cứu

Hoạt động vận động trong môi trường mờ xác định (1) quãng đường vận động: chiều dài quãng đường chuột di chuyển trong môi trường mờ trong 10 phút kiểm định; (2) vận tốc trung bình: vận tốc vận động trung bình trong mỗi lần kiểm định. Hoạt động tương tác xã hội trong buồng giao tiếp để xác định (1) số lần giao tiếp: tổng số lần chuột vào vùng giao tiếp để

tương tác với chuột đối tác đặt trong lồng nhỏ; (2) thời gian giao tiếp: tổng thời gian chuột vào vùng giao tiếp và có tương tác (ngửi, đánh hơi, bới lông...) với chuột đối tác. Hoạt động trong mê lộ nước để xác định (1) thời gian tìm thấy bển đổ: thời gian (giây) từ lúc chuột được thả vào mê lộ nước tới khi động vật tìm được bển đổ; (2) quãng đường tìm thấy bển đổ: chiều dài quãng đường (m) chuột bơi từ lúc được thả vào mê lộ nước tới khi tìm được bển đổ. Các chỉ số trên được tính toán bằng phần mềm ANY-maze (Stoelting, Hoa Kỳ)

2.3.4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm Excel (Microsoft Office 2013) và phần mềm thống kê SPSS (version 15) cho Windows, áp dụng phân tích phương sai một hoặc hai nhân tố cùng kiểm định sâu Tukey cho những phân tích có sự khác biệt theo nhân tố.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Hoạt động vận động tự phát, tương tác xã hội và học tập trong mê lộ nước trước khi gây mô hình

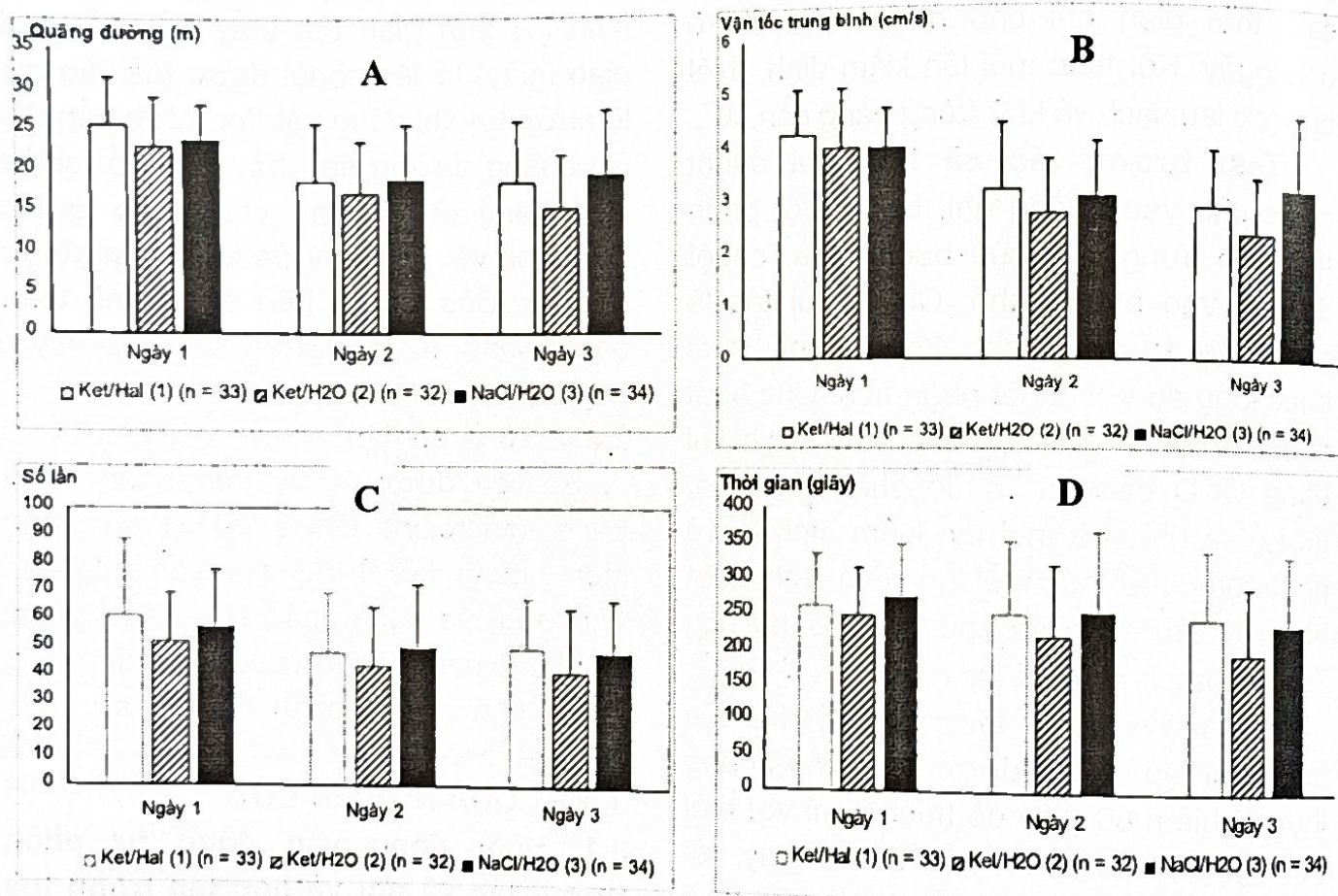
Kết quả về các hoạt động vận động tự phát, tương tác xã hội và hoạt động trong mê lộ nước ở các nhóm chuột trước khi tiêm ketamine để gây mô hình bệnh TTPL được trình bày trên hình 4 và bảng 1.

Kết quả trên hình 4 cho thấy trong môi trường mờ, quãng đường vận động (hình 4A) và vận tốc vận động (hình 4B) không có sự khác biệt giữa các nhóm (quãng đường vận động: $F_{(2,96)} = 2,28$; $p > 0,05$; vận tốc vận động: $F_{(2,96)} = 0,27$; $p > 0,05$) nhưng có sự khác biệt theo ngày (hình 4A, quãng đường vận động: $F_{(2,96)} = 66,56$; $p < 0,001$; hình 4B, vận tốc vận động: $F_{(2,96)} = 80,44$; $p < 0,001$). Các chỉ số này ở ngày 2 và 3 đều giảm so với ở ngày 1 ($p < 0,001$).

Đánh giá khả năng tương tác của chuột với các cá thể cùng loài cho thấy cả số lần giao tiếp (hình 4C) và thời gian

giao tiếp (hình 4D) đều không có hiệu ứng nhóm (số lần giao tiếp: $F_{(2,87)} = 9,15$; $p > 0,05$; thời gian giao tiếp: $F_{(2,81)} = 1,09$; $p > 0,05$) nhưng có hiệu ứng ngày (số lần

giao tiếp: $(F_{(2,174)} = 9,15$; $p < 0,001$; thời gian giao tiếp $(F_{(2,162)} = 4,05$; $p < 0,05$). Các chỉ số này ở ngày 3 giảm so với ngày 1 ($p < 0,05$).



Hình 4. Hoạt động vận động, tương tác xã hội ở các nhóm chuột trước khi gây mô hình. Quãng đường vận động (A) và vận tốc trung bình trong môi trường mở (B); số lần giao tiếp (C) và thời gian giao tiếp (D) trong buồng tương tác xã hội.

Bảng 1. Hoạt động của các nhóm chuột trong mê lộ nước trước khi gây mô hình.

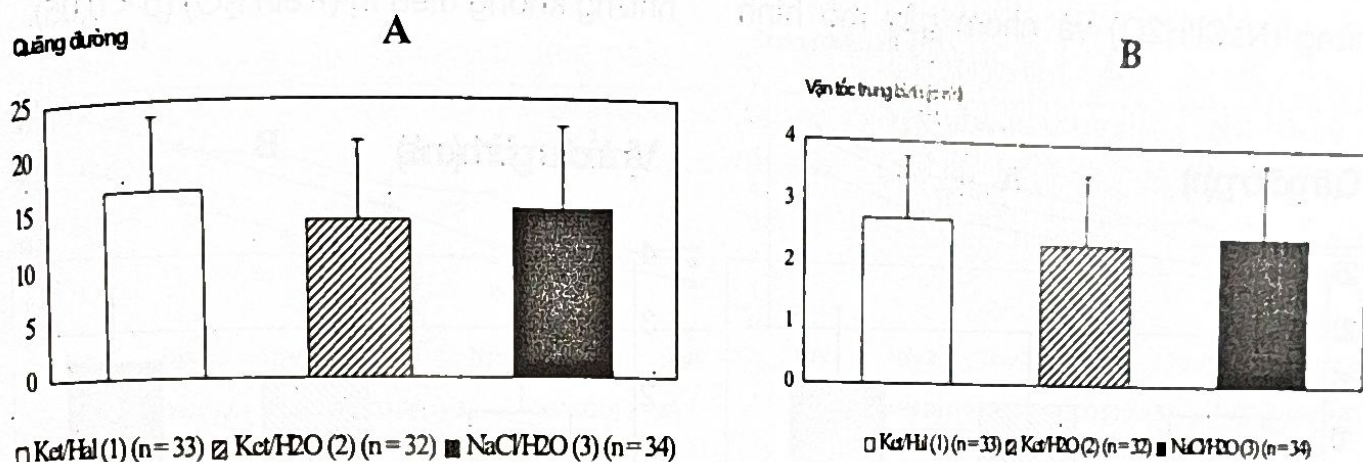
Nhóm động vật	n	Thời gian (giây) ($\bar{x} \pm SD$)	Quãng đường (m) ($\bar{x} \pm SD$)
Ket/Hal (1)	33	$36,71 \pm 9,65$	$7,27 \pm 1,62$
Ket/H ₂ O (2)	32	$36,19 \pm 10,67$	$6,97 \pm 1,67$
NaCl/H ₂ O (3)	34	$34,62 \pm 10,16$	$6,46 \pm 1,04$
p_{1-2-3}		$> 0,05$	$> 0,05$

Kết quả trên bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm chuột về thời gian bơi để tìm bến đỗ ($F_{(2,98)} = 0,78$; $p > 0,05$) và quãng đường bơi trong mê lộ nước ($F_{(2,98)} = 2,41$; $p > 0,05$). Điều này chứng tỏ chuột ở các nhóm là tương đồng

về khả năng bơi và tìm bến đỗ ngập trong nước trước khi gây mô hình.

3.2. Hoạt động vận động, tương tác xã hội sau khi gây mô hình

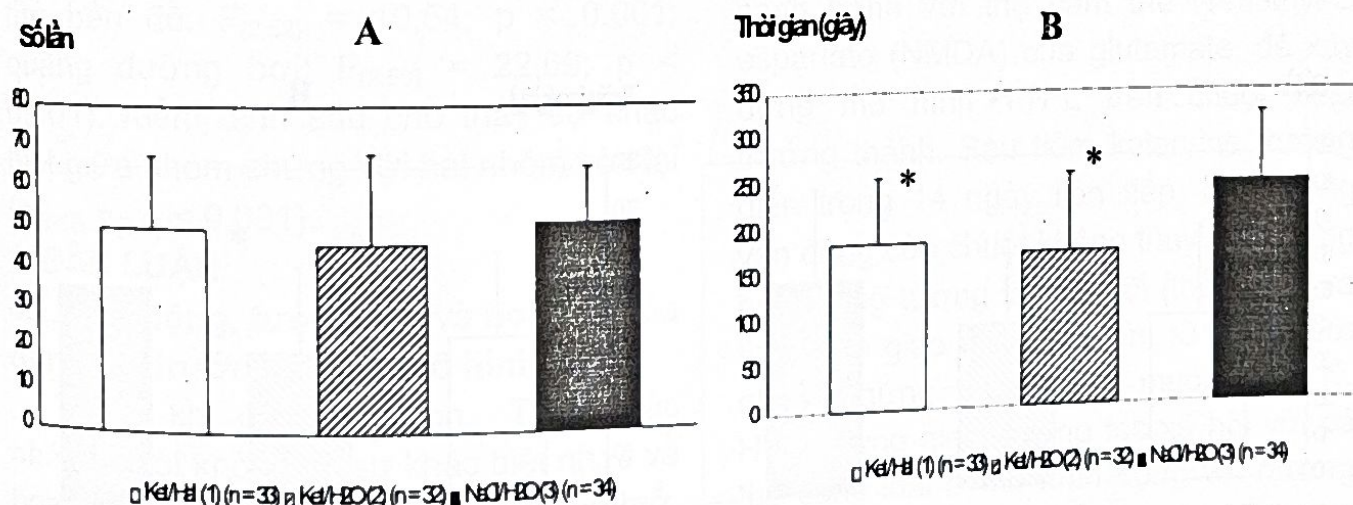
Sau tiêm gây mô hình, kết quả về các hoạt động trong môi trường mở và buồng giao tiếp được trình bày trên hình 5, 6.



Hình 5. Hoạt động vận động trong môi trường mở sau khi gây mô hình. Quãng đường vận động (A) và vận tốc trung bình (B).

Kết quả trên hình 5 cho thấy sau khi tiêm ketamine liên tục 14 ngày, quãng đường (hình 5A) và vận tốc vận động (hình 5B) của chuột trong môi trường mở không có sự khác biệt giữa các nhóm

(quãng đường vận động: $F_{(2,97)} = 1,43$; $p > 0,05$; vận tốc vận động: $F_{(2,98)} = 1,37$; $p > 0,05$). Điều này cho thấy chuột gây mô hình không có sự thay đổi về khả năng vận động so với nhóm chứng.



Hình 6. Hoạt động tương tác xã hội sau khi gây mô hình. Số lần giao tiếp (A) và thời gian giao tiếp (B) (*: $p < 0,05$ so với nhóm NaCl/H₂O).

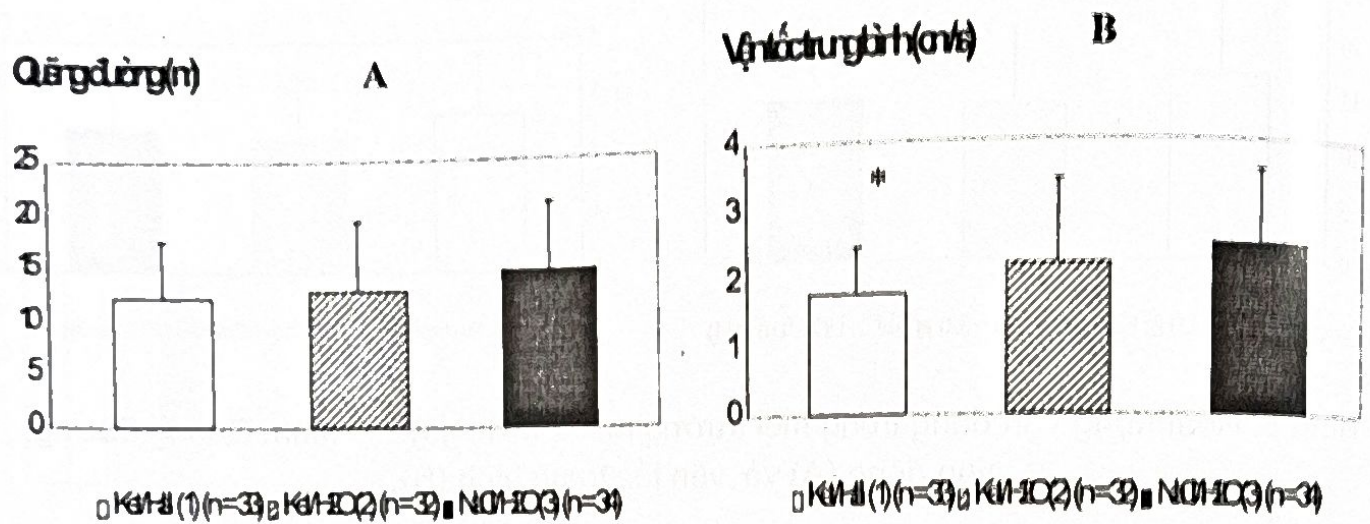
Trên hình 6 cho thấy giữa các nhóm không có sự khác biệt về số lần giao tiếp (hình 6A, $F_{(2,92)} = 0,78$; $p > 0,05$) nhưng khác nhau rõ rệt về thời gian giao tiếp (hình 6B, $F_{(2,92)} = 0,78$; $p < 0,05$). Kiểm định sâu cho thấy hai nhóm chuột gây mô hình (Ket/Hal, Ket/H₂O) có thời gian giao tiếp giảm rõ rệt so với nhóm chứng (NaCl/H₂O) ($p < 0,05$).

3.3. Hoạt động vận động, tương tác xã hội và học tập của động vật sau dùng haloperidol

Kết quả về các hoạt động vận động, tương tác và học tập sau dùng haloperidol được trình bày trên các hình 7–9.

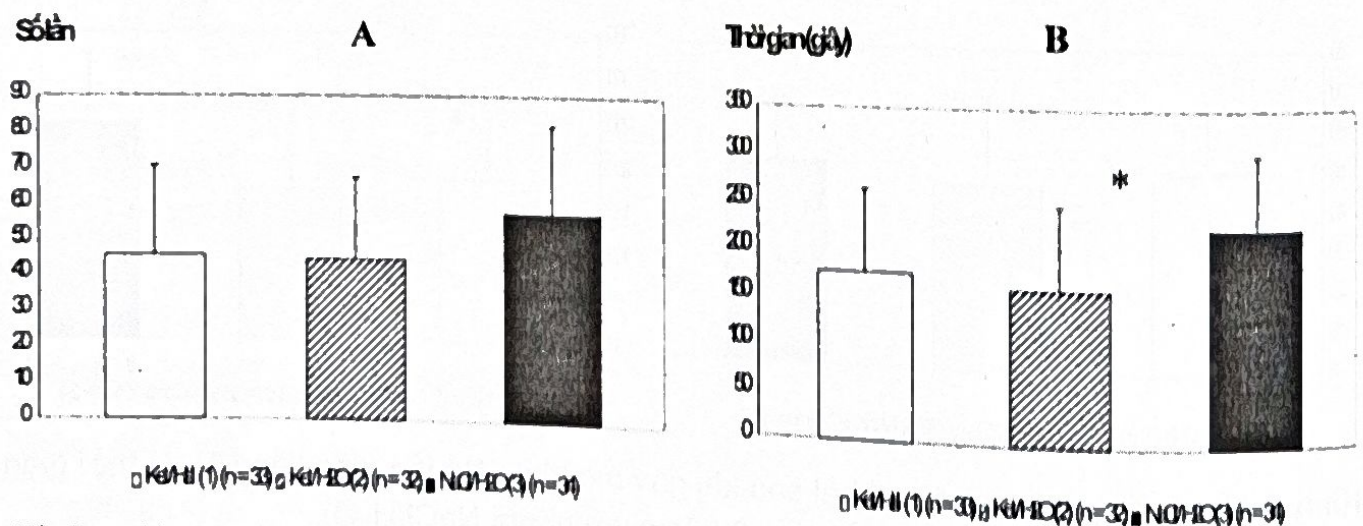
Kết quả trên hình 7 cho thấy không có sự khác biệt về quãng đường vận động (hình 7A: $F_{(2,96)} = 1,52$; $p > 0,05$) nhưng có sự khác biệt về vận tốc trung bình (hình 7B: $F_{(2,95)} = 3,39$; $p < 0,05$) giữa các nhóm chuột sau khi điều trị. Kiểm định sâu cho thấy vận tốc của nhóm chuột được điều trị bằng haloperidol (Ket/Hal) giảm so với nhóm đối

chứng (NaCl/H₂O) và nhóm gây mô hình nhưng không điều trị (Kvl/H₂O) ($p < 0,05$).



Hình 7. Hoạt động vận động trong môi trường mở sau khi điều trị. Quãng đường vận động (A) và vận tốc vận động (B). (*: $p < 0,05$ so với NaCl/H₂O).

Hoạt động tương tác xã hội của các nhóm chuột sau điều trị được trình bày trên hình 8.

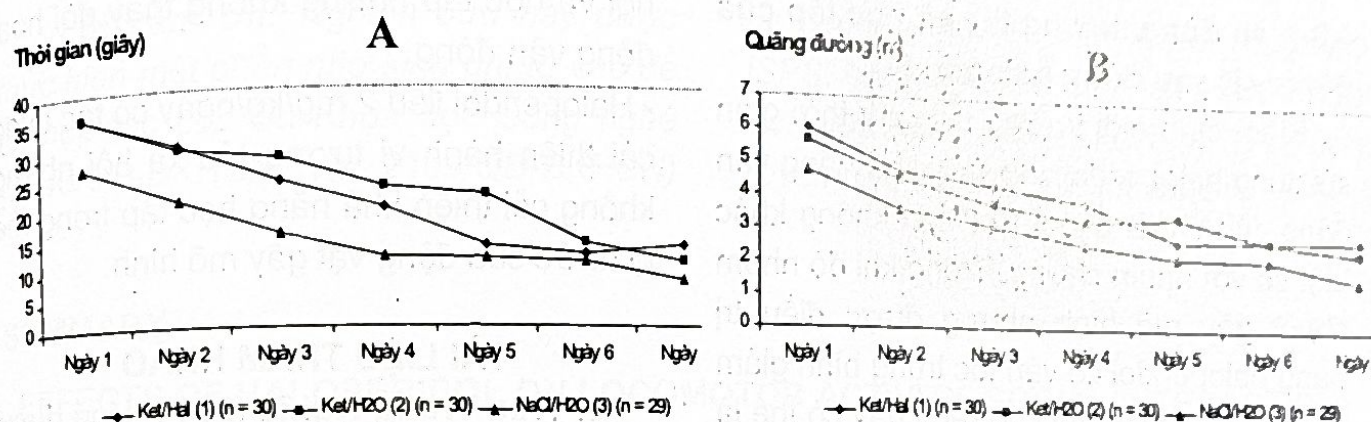


Hình 8. Hoạt động tương tác xã hội của động vật sau khi điều trị. Số lần tương tác (A). Thời gian tương tác (B). (*: $p < 0,05$ so với nhóm NaCl/H₂O).

Kết quả phân tích phương sai một nhân tố cho thấy số lần giao tiếp (hình 8A) không có hiệu ứng nhóm ($F_{(2,90)} = 2,87$; $p > 0,05$). Ngược lại, thời gian giao tiếp với cá thể cùng loài (hình 8B) lại có sự khác nhau giữa các nhóm chuột ($F_{(2,88)} = 4,68$; $p < 0,05$). Kiểm định sâu cho thấy nhóm chuột gây mô hình nhưng không điều trị có thời gian giao tiếp giảm so với nhóm

chứng ($p < 0,05$). Chỉ số này ở nhóm điều trị bằng haloperidol tuy thấp hơn nhưng không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

Hoạt động học tập của động vật trong mê lộ nước Morris được đánh giá chủ yếu qua chỉ số thời gian (hình 9A) và quãng đường bơi (hình 9B) để tìm thấy bèn đồ.



Hình 9. Hoạt động học tập của động vật trong mê lộ nước sau khi điều trị. Thời gian tìm thấy bần đỗ (A). Quãng đường bơi để tìm bần đỗ (B).

Phân tích phương sai hai nhân tố cho thấy cả hai chỉ số này có sự khác biệt rõ rệt theo quá trình luyện tập (thời gian tìm bần đỗ: $F_{(3,92;203,79)} = 55,09$; $p < 0,001$; quãng đường bơi: $F_{(4,52;266,78)} = 52,41$; $p < 0,001$). Bên cạnh đó, cả hai chỉ số nói trên cũng có sự khác biệt theo nhóm (thời gian tìm bần đỗ: $F_{(2,52)} = 10,54$; $p < 0,001$; quãng đường bơi: $F_{(2,59)} = 22,69$; $p < 0,001$). Kiểm định sâu cho thấy sự khác biệt giữa nhóm chứng với hai nhóm còn lại ($p_{(3-1)}, p_{(3-2)} < 0,001$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Vận động, tương tác và học tập của động vật trước khi gây mô hình

Trước khi gây mô hình TTPL, các nhóm chuột không có sự khác biệt nhau về hoạt động vận động trong môi trường mở, mức độ tương tác xã hội trong buồng giao tiếp và khả năng học tập tìm bần đỗ trong mê lộ nước. Điều này cho thấy chuột ở các nhóm được phân chia ngẫu nhiên và có kết quả tương đồng về các test kiểm định ở thời điểm ban đầu. Sự tương đồng này giúp việc đánh giá sự biến đổi hành vi, trí nhớ và khả năng học tập của động vật sau khi gây mô hình và điều trị bằng thuốc được chính xác và khách quan. Ngoài ra, việc kiểm định test môi trường mở 3 ngày liên tiếp cho thấy động vật chủ yếu vận động, khám phá môi trường trong ngày đầu tiên. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự [2], [6] cho thấy việc tiếp

xúc lập lại có thể đã làm giảm tính mới của môi trường và giảm tính khám phá của động vật theo thời gian.

4.2. Hành vi của động vật sau khi gây mô hình

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng ketamine, một chất đối kháng không cạnh tranh với thụ cảm thể N-methyl-D aspartate (NMDA) của glutamate, để xây dựng mô hình TTPL trên chuột nhắt trưởng thành. Sau tiêm ketamine trường diễn trong 14 ngày liên tiếp, hoạt động vận động của chuột không thay đổi nhưng hoạt động tương tác xã hội (thể hiện qua thời gian giao tiếp) lại giảm rõ rệt so với nhóm chứng tiêm nước muối sinh lý. Hiện tượng giảm tương tác xã hội với cá thể cùng loài ở mô hình động vật dường như mô phỏng triệu chứng âm tính thu mình, giảm giao tiếp ở bệnh nhân TTPL [2], [3], [7], [8], do đó nó được coi là một tiêu chí quan trọng trong nhiều mô hình gây bệnh TTPL (như gây tổn thương, làm suy giảm chức năng thụ thể NMDA...) [7]. Vì sự suy giảm hành vi tương tác có liên quan chặt chẽ đến khả năng vận động của động vật, nên trong nghiên cứu này chúng tôi đã lựa chọn liều ketamine phù hợp không làm thay đổi vận động của chuột. Do đó có thể kết luận rằng sự suy giảm giao tiếp xã hội trong mô hình này là do tác động lên thụ thể NMDA gây ra bởi ketamine.

4.3. Vận động, tương tác và học tập của động vật sau dùng haloperidol

Kiểm định môi trường mở sau thời gian sử dụng haloperidol cho thấy khả năng vận động của chuột nhóm Ket/H₂O không khác biệt so với nhóm chứng. Trong khi đó nhóm chuột gây mô hình nhưng được điều trị bằng haloperidol có vận tốc trung bình giảm ($p < 0,05$). Chúng tôi cho rằng đây có thể là một tác dụng phụ của haloperidol [1]. Ngoài ra, khả năng học tập của động vật trong mê lộ nước Morris có sự khác biệt rõ rệt giữa các nhóm gây mô hình (được điều trị và không được điều trị) so với nhóm chứng. Kết quả này cho thấy haloperidol chưa có tác dụng cải thiện hoạt động học tập/trí nhớ của động vật gây mô hình.

Ngược lại, hành vi tương tác của chuột được điều trị bằng haloperidol thể hiện qua số lần và thời gian giao tiếp trong thiết bị chuyên dụng không có sự khác biệt so với nhóm chứng; trong khi đó nhóm chuột gây mô hình nhưng không được điều trị (Ket/H₂O) vẫn duy trì sự suy giảm tương tác xã hội. Điều này chứng tỏ haloperidol đã có tác dụng cải thiện hành vi xã hội của chuột nhất gây mô hình TTPL. Mặc dù haloperidol là thuốc chống loạn thần thế hệ 1, tác động theo cơ chế ức chế chất dẫn truyền thần kinh dopamine (nó tác động đến khoảng 60% thụ cảm thể D₂ trong não) [1]. Trong khi đó, cơ chế của việc dùng thuốc gây mô hình TTPL trong nghiên cứu này là ức chế thụ thể NMDA của hệ glutamate [7]. Chính vì vậy, kết quả của nghiên cứu này cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa hệ dopamine và hệ glutamate trong não. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn nhằm làm rõ mối liên hệ giữa các hệ thống này trong các hoạt động liên quan tới hành vi, học tập và trí nhớ.

5. KẾT LUẬN

- Tạo được mô hình TTPL trên chuột nhắt trắng bằng ketamine liều 20 mg/kg/ngày với các biểu hiện suy giảm tương tác xã

hội và học tập nhưng không thay đổi hoạt động vận động.

- Haloperidol liều 2 mg/kg/ngày có tác dụng cải thiện hành vi tương tác xã hội nhưng không cải thiện khả năng học tập trong mê lộ nước của động vật gây mô hình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Trung Nghĩa (2011) Hoá dược trị liệu. NXB Đại học Y Dược, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Lưu Thị Thu Phương, Cấn Văn Mão, Nguyễn Lê Chiến, Trần Hải Anh (2015) Tác dụng trường diễn của ketamine lên hoạt động vận động và tương tác xã hội trên chuột nhắt. Tạp chí Sinh lý học Việt Nam 19(1):13–20.
3. Ngô Ngọc Tàn (2005) Tâm thần phân liệt. Trong: Bệnh học tâm thần, Giáo trình giảng dạy Sau đại học, Học viện Quân Y. NXB Quân đội Nhân dân, tr. 177–214.
4. Charles VV, Michael TW (2006) Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nat Protoc. 1(2):848–858.
5. Crawley JN (2003) Behavioral phenotyping of rodents. Comp Med. 53(2):140–146.
6. Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE (2009) The open field test. In: Mood and anxiety related phenotypes in mice: characterization using behavioral tests. (ed. Gould TD), pp. 1–20. Humana Press, New York, USA.
7. Lipska BK, Gogos JA (2011) Animal models of schizophrenia. In: Schizophrenia, 3rd ed. (eds. Weinberger DR, Harrison PJ), pp. 462–482, Wiley-Blackwell, Oxford, UK.
8. Tsapakis EM, Travis MJ (2002) Glutamate and psychiatric disorders. Adv Psychiatr Treat. 8:189–197.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được thực hiện một phần nhờ kinh phí từ các đề tài hợp tác của Bộ Khoa học Công nghệ (2643/QĐ-BKHCN và 2109/QĐ-BKHCN)

và chương trình Asian Core Program, JSPS, Nhật Bản cho các nghiên cứu hợp tác giữa Học viện Quân y, Đại học Toyama và Đại học Y Kanazawa.

SUMMARY

EFFECTS OF HALOPERIDOL ON LOCOMOTOR ACTIVITY, SOCIAL INTERACTION AND LEARNING IN MICE WITH CHRONIC KETAMINE ADMINISTRATION

Luu Thi Thu Phuong¹, Can Van Mao², Nguyen Le Chien², Hisao Nishijo³,
Tran Hai Anh²

¹University of Sciences, Vietnam National University, Hanoi

²Vietnam Military Medical University

³University of Toyama, Japan

The aim of this research was to investigate the effects of haloperidol on locomotion, social behavior and learning in animal model of schizophrenia. The research was carried out using 99 healthy male mice, aged 7-10 weeks. The results showed that ketamine dosed 20 mg/kg/day for 14 consecutive days did not affect locomotor activity but reduced social interaction in mice compared with control group. Haloperidol dosed 2mg/kg/day improved social interaction but not spatial memory in mice model of schizophrenia compared with control group.

Key words: ketamine, haloperidol, social interaction, mice

Acknowledgements: This work was supported in part by Vietnam Ministry of Science and Technology grants (2643/QĐ-BKHCN and 2109/QĐ-BKHCN) and the Asian Core Program, JSPS, Japan for collaborative researches among Vietnam Military Medical University, University of Toyama, and Kanazawa Medical University.