

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕНА ТОКСИКОЛОГИЯ



Д-Р МАРИЯН КРАСИМИРОВ ТОПОЛОВ

**СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЕФЕКТИТЕ НА ОЛАНЗАПИН И
АРИПИПРАЗОЛ ВЪРХУ МОДЕЛИ НА ПРОМЕНЕНИ ПАМЕТОВИ
ФУНКЦИИ**

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

Научна специалност: Фармакология (вкл. Фармакокинетика и Химиотерапия)

Научен ръководител:

проф. д-р Дамянка П. Гетова-Спасова, дмн

Научен консултант:

доц. д-р Юлия Г. Николова, дм

Научни рецензенти: проф. д-р Людмил П. Пейчев, дм, мзм
проф. д-р Николай Д. Данчев, дм

Пловдив, 2017

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	6
ЦЕЛ	8
ЗАДАЧИ	8
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	9
1. Обща постановка на експериментите	9
2. Методи за изследване на процесите на обучение и памет	10
3. Методи за създаване на психостимулация	11
4. Методи за създаване на нарушена памет	12
5. Физиологичен метод за отчитане на хемодинамични показатели и сърдечна честота при плъхове	13
6. Статистически анализ на получените резултати	14
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	15
1. Ефекти на арипипразол върху процесите на обучение и памет на интактни плъхове	15
2. Ефекти на оланзапин върху процесите на обучение и памет на интактни плъхове	17
3. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на директна психостимулация, предизвикана с въвеждане на апоморфин	20
4. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на индиректна психостимулация, предизвикана с въвеждане на метилфенидат.....	23
5. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на антероградна амнезия, предизвикана с въвеждане на мидазолам	26
6. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на ретроградна амнезия, предизвикана с въвеждане на клонидин	28
7. Кардиоваскуларни ефекти на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение върху гризачи.....	32

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	40
ИЗВОДИ	42
ПРИНОСИ	44
ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ	45
SUMMARY	48

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

АН – артериално налягане

ГАМК – гама-амино маслена киселина

ЕКГ – електрокардиограма

МОС – минутен обем на сърцето

ОПСС – общо периферно съдово съпротивление

УО – ударен обем

ХТ – хипоталамус

ЦНС – централна нервна система

ЯМР – ядрено магнитен резонанс

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

5HT – 5-хидрокситриптамин (серотонин)

5HT_{1A} – серотонинови рецептори тип едно А; 5HT_{2A} - тип две А; 5HT_{2C} - тип две Ц;

AUC – площ под кривата

Ca – калций

D – допамин

D₁ – допаминови рецептори тип едно; D₂ - тип две; D₃ - тип три; D₄ - тип четири; D₅ - тип пет

DAT – допаминов транспортър

DBP – диастолично налягане

HR – сърдечна честота

MAP – средно артериално налягане

Na – натрий

NA – норадреналин

NET – норадреналинов транспортър

NMDA – N-метил D-аспартат

NO – азотен оксид

PP – пулсово налягане

SBP – систолично кръвно налягане

K – калий

M – мускарин

H – хистамин

ВЪВЕДЕНИЕ

Когнитивните нарушения при болни страдащи от шизофренна психоза представляват първична, специфична, откриваща се при всички болни и независима от останалите симптоми характеристика на болестта. Според съвременните етиологични хипотези заболяването се дължи на първична дисгенеза на невроналната мрежа в префронталния, темпоралния и лимбичния кортекс, а вторично се разгръщат различни невротрасмитерни разстройства – субкортикална хипердопаминаергия и мезолимбична допаминаергична сенсибилизация .

През последното десетилетие когнитивните дефицити са отправна точка в множество клинични и експериментални проучвания. Някои важни невродегенеративни нарушения в когнитивните способности на страдащите от шизофренна психоза, като работна и пространствена памет, активно внимание и способност за заучаване на нова информация се разгръщат още в ранния етап от заболяването. При това изглежда, че тежестта на тези нарушения има предиктивен характер относно хода и развитието на заболяването в лонгитудинален аспект .

Развитието на фармакотерапевтичните стратегии за лечение на остри и хронични психози даде значителен тласък на някои фармакологични модели за неврорецепторни таргети на антипсихотичните медикаменти върху специфични симптоми и нежелани лекарствени реакции. Според водещата допаминова хипотеза за шизофренната болест хиперактивността на допаминаергичния мезолимбичен път обуславя позитивните симптоми на заболяването, докато хипоактивността в префронталния кортекс на мезокортикалния допаминаергичен кръг – негативните и когнитивните симптоми.

Въвеждането на второ поколение атипични или неконвенционални антипсихотици в експерименталната и клинична практика доведе до сериозен напредък в комплексната фармакотерапия на шизофренната болест. Подобреният профил на поносимост на атипичните антипсихотици се дължи отчасти и на повлияването на серотонинергичната невромедиация. Понастоящем всички налични конвенционални и атипични антипсихотици притежават в по-голяма или в по-малка степен афинитет спрямо допаминаергичната невромедиация, и по-точно антагонизъм върху допаминовите рецептори. Блокадата на тези

допаминови рецептори в мезолимбичния кръг се счита, че медира благоприятната антипсихотична активност на тези препарати.

В научната литература въпросът за въздействието на атипичните антипсихотични препарати върху когнитивните функции е дискутабилен. Допаминът е основен невромедиатор в централната нервна система и играе важна роля във формирането и регулирането на когнитивните функции като внимание, памет, мотивация, а също така при емоциите и психомоторната координация на движенията. Има данни за моделни повлиявания на допаминергичната невромедиация. Създаването на адекватни експериментални модели от една страна на хипердопаминергия и от друга страна на амнезия, позволява реална оценка на ефекта на допаминовите парциални агонисти и антагонисти, използвани в съвременната фармакотерапия на психозите.

ЦЕЛ

Целта на настоящата работа е да се изследва сравнително влиянието върху паметовите функции и кардиоваскуларните ефекти на атипичните антипсихотици оланзапин и арипипразол върху интактни плъхове и такива с модели на психостимулация и увредена памет.

ЗАДАЧИ

За осъществяване на тази цел се открояват следните задачи:

1. Сравнително изследване на ефектите на атипичните антипсихотици оланзапин и арипипразол върху обучението и паметта на интактни плъхове.
2. Сравнително изследване на ефектите на атипичните антипсихотици оланзапин и арипипразол върху обучението и паметта на плъхове с модел директна психостимулация с апоморфин и такива с модел на индиректна психостимулация с метилфенидат.
3. Сравнително изследване на ефектите на атипичните антипсихотици оланзапин и арипипразол върху обучението и паметта на плъхове с модел на мидазоламова anterogradna амнезия и такива с модел на клонидинова retrogradna амнезия
4. Изследване на промените в кръвното налягане и сърдечната честота на интактни плъхове, третирани многократно с двата антипсихотика арипипразол и оланзапин и такива с модел на индиректна психостимулация, също третирани многократно с двата антипсихотика.
5. Изследване на промените в кръвното налягане и сърдечната честота на плъхове с модел на anterogradna амнезия и такива с модел на retrogradna амнезия, третирани многократно с двата антипсихотика арипипразол и оланзапин.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Всички експерименти по дисертационен труд са проведени съгласно Изискванията и Правилата за работа с лабораторни животни. За проучването е получено Разрешително за използване на животни в опити № 99/22.05.2014 година от Българската агенция по безопасност на храните към Министерство на земеделието и храните и от Комисията по научна етика към Медицински Университет Пловдив – Протокол №3/21.04.2016.

1. Обща постановка на експериментите

1.1. Вид използвани животни, брой в група, условия на живот

Използвани са бели мъжки плъхове порода Wistar с начално тегло 180-220 грама (n=8) отглеждани при стандартни лабораторни условия (08.00-20.00h светлина, със свободен достъп до храна и вода).

1.2. Използвани химически вещества и лекарствени средства

- Aripiprazole (Otsuka)
- Olanzapine (Eli Lilly)
- Apomorphine (Sigma)
- Methylphenidate (Janssen-Cilag)
- Midazolam (Roche)
- Clonidine (Sopharma)

1.3. Дизайн на експеримента

Проучването се проведе в 6 експериментални серии:

1.3.1. I-ва серия – проучване ефекта на арипипразол върху обучението и паметта на интактни животни.

1.3.2. II-ра серия – проучване ефекта на оланзапин върху обучението и паметта на интактни животни.

1.3.3. III-та серия – изследване ефекта на арипипразол и оланзапин върху обучението и паметта на плъхове с модел на директна психостимулация.

1.3.4. IV-та – изследване ефекта на арипипразол и оланзапин върху обучението и паметта на плъхове с модел на индиректна психостимулация.

1.3.5. V-та серия – проучване ефекта на арипипразол и оланзапин върху обучението и паметта на плъхове с модел на антероградна амнезия.

1.3.6. VI-та серия – проучване ефекта на арипипразол и оланзапин върху обучението и паметта на плъхове с ретроградна амнезия.

В първите две серии експерименти атипичните антипсихотици арипипразол и оланзапин са изследвани на интактни животни, приложени интраперитонеално: първа серия – контрола и арипипразол в дози 1.5mg/kg и 3mg/kg и втора серия – контрола и оланзапин в дози 0.5 mg/kg, 1 mg/kg и 2 mg/kg. Контролните групи бяха третирани интраперитонеално с 0.1ml/100g физиологичен разтвор. След 40 минути опитните животни се тестват в апаратите shuttle-box, step-through и step-down по посочените по-долу методики за активен и пасивен авойданс. Използвани бяха 7 групи интактни животни (n=8) – общо 56 плъха.

2. Методи за изследване на процесите на обучение и памет

2.1. Метод за активно обучение

Shuttle box test – active avoidance test with negative reinforcement.

Това е тест за активно условно двупосочно избягване с наказателно подкрепление, проведен в апарата automatic reflex conditioner (Ugo Basile, Italy).

Обучителната сесия се състои от 5 последователни дни по стандартна програма от 30 тренировки. Тестът за запаметяване се провежда на 12-ти ден.

Автоматично се отчитат следните параметри:

- брой на условните отговори (авойданси, avoidances);
- брой на безусловните отговори (избягвания, escapes);

- брой на междутренировъчните преминавания (inter-trial crossings), т.е. преминавания по време на паузата от 12 секунди;

2.2. Методи за пасивно обучение:

Използват се апарати за пасивен авойданс с наказателно подкрепление – passive avoidance test with negative reinforcement, тестове step-through и step-down, Ugo Basile, Italy).

При **step-through** теста всеки експериментален ден включва 3 тренировки през 60 минути по стандартната програма на апарата, с два дни обучителна сесия. Тестовите за запаметяване са два: тест за краткосрочна памет - 24 часа след обучителната сесия и тест за дълготрайно съхраняване на паметовите следи на 10-ти ден (считано от първия ден на обучението). Като критерий за обученост се приема престой на плъха в светлото помещение на апарата в рамките на максималното време от 180 ± 2 секунди при 2 последователни тренировки.

При **step-down** теста върху пода на клетката се поставя пластмасова платформа за плъх, която вибрира. Всеки експериментален ден включва 2 тренировки през 60 минути. Животното се счита за обучено, ако при 2 последователни тренировки има престой върху платформата над 60 секунди. Провежда се 2 дни обучение, а тестовите за запаметяване са 24 часа след последния обучителен ден (краткосрочна памет) и на 9-ия ден от началото на теста (дългосрочна памет).

Животните, тествани за обучение и запаметяване по тестовите за пасивен авойданс step-through и step-down са същите, на които се проведени и тестовите за активен авойданс shuttle-box.

3. Модели за създаване на психостимулация

3.1. Модел на директна психостимулация

Използва се директният неселективен допаминергичен агонист апоморфин за предизвикване на психостимулация и повишена мозъчна възбудимост, променяща когнитивните функции.

На мъжки плъхове порода Wistar (n=8) се въвежда интраперитонеално апоморфин в доза 0.5 mg/kg, след което бяха инжектирани интраперитонеално атипичните антипсихотици арипипразол в доза 1.5mg/kg и оланзапин в доза 0.5mg/kg. Групата само с модел се инжектира интраперитонеално с апоморфин 0.5 mg/kg и 0.1 ml/100g телесно тегло физ. разтвор. Контролната група получаваше интраперитонеално физиологичен разтвор в доза 0.1 ml/100g телесно тегло. След 40 минути опитните животни се тестваха в апаратите shuttle-box, step-through и step-down. Използвани са 4 групи плъхове (n=8) – общо 32.

3.2. Модел на индиректна психостимулация

Използва се индиректният психостимулант метилфенидат за предизвикване на индиректна психостимулация, в доза повишаваща възбудимостта.

Групата само с модел на стимулация се инжектира интраперитонеално с 2 mg/kg метилфенидат и 0.1 ml/100g физиологичен разтвор. Всяка от следващите групи беше инжектирана интраперитонеално с 2 mg/kg метилфенидат и изследваните два атипични антипсихотика бяха въведени отново интраперитонеално в следните дози: арипипразол в доза 1.5 mg/kg и оланзапин 0.5mg/kg. След 40 минути контролата и опитните групи бяха тествани в апаратите за активен и пасивен авойданс по посочените по-горе методики.

4. Модели за създаване на нарушена памет

4.1. Модел на антероградна амнезия с приложение на мидазолам

Използва се ГАМК-ергичният агонист мидазолам за предизвикване на антероградна амнезия.

На мъжки плъхове се въвежда интраперитонеално мидазолам в доза 1 mg/kg след което бяха инжектирани интраперитонеално атипичните антипсихотици арипипразол в доза 1.5 mg/kg и оланзапин в доза 0.5 mg/kg. Групата само с модел на антероградна амнезия се инжектираше интраперитонеално с мидазолам 1 mg/kg и 0.1 ml/100g телесно тегло физ. разтвор. Контролната група получаваше интраперитонеално физиологичен разтвор в доза

0.1 ml/100g телесно тегло. След 40 минути опитните животни се тестваха в апаратите shuttle-box, step-through и step-down. Използвани са 4 групи плъхове (n=8) – общо 32.

4.2. Модел на ретроградна амнезия с приложение на клонидин

Използва се централният α_2 пресинаптичен агонист със симпатолитични ефекти клонидин за предизвикване на ретроградна амнезия

За целта използвахме четири групи (n=8; общо 32 броя) плъхове порода Wistar. Контролните групи получаваха интраперитонеално физиологичен разтвор в доза 0.1 ml/100g телесно тегло. Групата с модел на ретроградна амнезия се инжектираше с физиологичен разтвор в доза 0.1 ml/100g, а след всяка тренировка всеки плъх получаваше интраперитонеално клонидин в доза 0.1 mg/kg. Останалите две групи бяха третирани интраперитонеално съответно с арипипразол в доза 1.5 mg/kg и оланзапин в доза 0.5 mg/kg и след всяка тренировка съответно и клонидин в доза 0.1 mg/kg.

5. Физиологичен метод за отчитане на хемодинамични показатели и сърдечна честота при плъхове

Използва се полифизиологична система Biopac MP150 с модул NIBp200A “Small tail noninvasive blood pressure system”. Кардиоваскуларните ефекти на арипипразол 1.5mg/kg и оланзапин 0.5mg/kg върху интактни плъхове и върху модели на стимулация или на амнезия бяха изследвани на 14^{ти} ден. 40 минути след последните интраперитонеални приложения животните се поставят в сух термостат на температура 32 °C в продължение на 15 минути с цел подготовка за инструменталното неинвазивно измерване на сърдечно-съдовите показатели. Експериментите се провеждат върху предварително поставени плъхове в рестрейнър, а маншон с датчик и трансдюсер се поставя около техните опашки и се отчитат следните показатели:

- систолично кръвно налягане (SBP)
- диастолично налягане (DBP)
- средно артериално налягане (MAP)
- пулсово налягане (PP)
- сърдечна честота (HR)

6. Статистически анализ на получените резултати

Статистическата обработка на получените резултати са направени в програмите Excel (Microsoft Office 2013) и SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, САЩ). Определени са средната стойност (mean) и стандартна ѝ грешка (SEM). Разпределението на получените резултати се установява с Shapiro-Wilk test. В случай на нормално разпределение в data analysis на Excel е извършено сравнение между групите с прилагане на F-test Two-sample for Variances и определяне на статистически значима разлика между групите с използване на t-Test:

- при стойност на F по-ниска от F Critical one-tail се използва t-Test: Two-sample assuming equal variances
- при стойност на F по-голяма от F Critical one-tail се използва t-Test: Two-sample assuming unequal variances

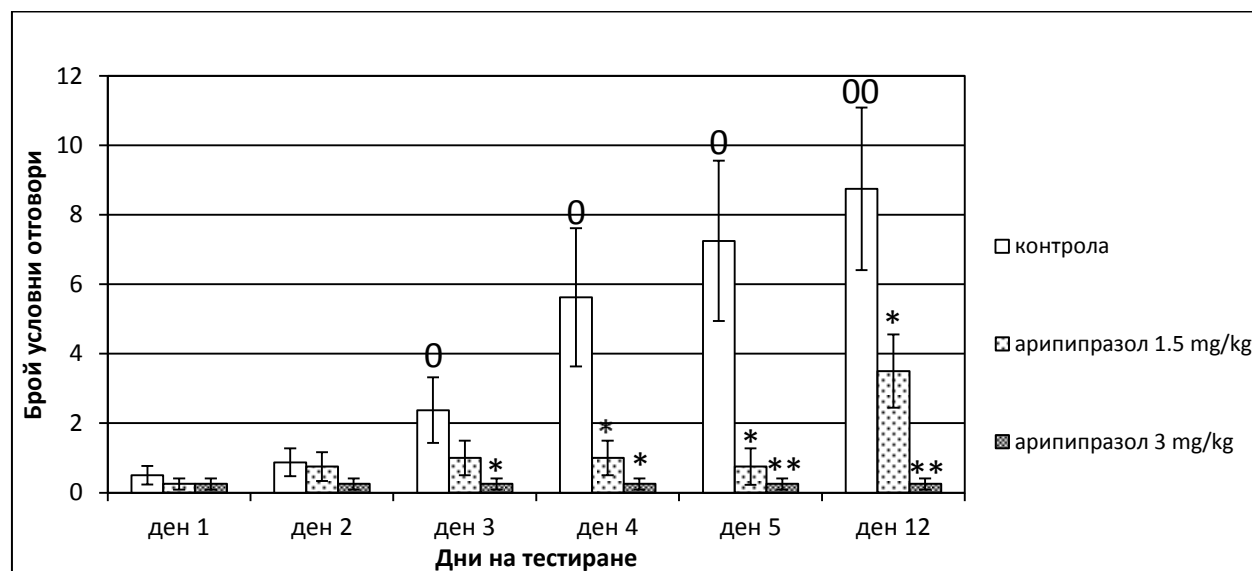
За статистически достоверни се приемаха разлики при ниво на значимост $p < 0.05$ и $p < 0.03$. В случаите, когато разпределението в групите не е нормално се прилага непараметричен тест за несвързани извадки Mann Whitney U test.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Ефекти на арипипразол върху процесите на обучение и памет на интактни плъхове.

1.1. Ефекти на арипипразол при теста за активно обучение (шатъл-бокс)

Плъховете третирани с арипипразол в доза 1.5mg/kg намалиха статистически значимо броя на условните избягвания ($p < 0.05$) на 4-ти и 5-ти ден от обучителната сесия в сравнение с контролната група за съответните дни, а тези третирани с по-високата доза 3mg/kg намалиха броя на условните отговори и на 3-ти ($p < 0.05$), 4-ти ($p < 0.05$) и 5-ти ден ($p < 0.03$) от обучителната сесия, в сравнение с контролната група за съответните дни (Фиг. 1).



Фигура 1. Ефекти на арипипразол по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на интактни плъхове върху броя условни отговори.

⁰ $p < 0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден; ⁰⁰ $p < 0.03$ спрямо контрола от 1-ви ден. * $p < 0.05$ спрямо съответната контролна група; ** $p < 0.03$ спрямо съответната контролна група.

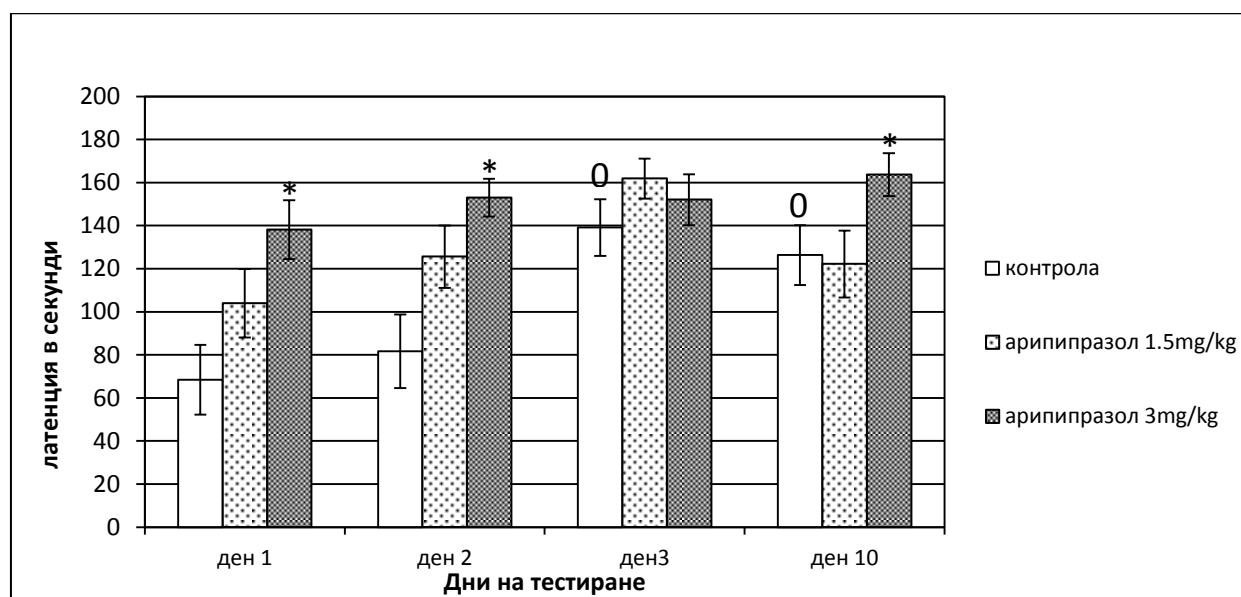
При теста за съхранение на паметови следи (12-ти ден) контролните плъхове повишиха статистически достоверно броя условни отговори ($p < 0.03$) спрямо контролната група от 1-ви ден. Животните третирани с арипипразол в доза 1.5mg/kg значимо намалиха броя на условните отговори ($p < 0.05$), а тези третирани с доза 3mg/kg също намалиха статистически

достоверно ($p < 0.03$) броя на условните отговори при теста за памет спрямо контролната група от същия ден (Фиг. 1)

В литературата се срещат данни за ефекта на арипипразол при гризачи с прилагане на тестове за изследване на когнитивни функции. Данните на Burda и съавт. (2011) сочат, че арипипразолът в доза 6mg/kg тегло подобрява обучението и консолидацията при нативни плъхове във воден лабиринт. Нашите резултати не потвърждават тези находки, но ние използваме теста за активно обучение с наказателно подкрепление и по-ниска доза арипипразол.

1.2. Ефекти на арипипразол при теста за пасивно обучение (степ-тру)

Групата животни, третирана с ниската доза от 1.5mg/kg арипипразол не промени латентността на реакциите по време на обучителната сесия, теста за краткосрочна и дългосрочна памет спрямо контролите от съответните дни (Фиг. 2). Плъховете третирани с високата доза арипипразол 3mg/kg повиши статистически значимо латенцията на реакциите по време 1-ви и 2-ри ден ($p < 0.05$) от обучителната сесия спрямо контролната група животни от същия ден, както и по време на теста за дългосрочна памет (Фиг. 2)



Фигура 2. Ефекти на арипипразол по теста за пасивно избягване с наказателно подкрепление (степ тру) на интактни плъхове върху латенцията на реакциите.

⁰ $p < 0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден; * $p < 0.05$ спрямо съответната контролна група.

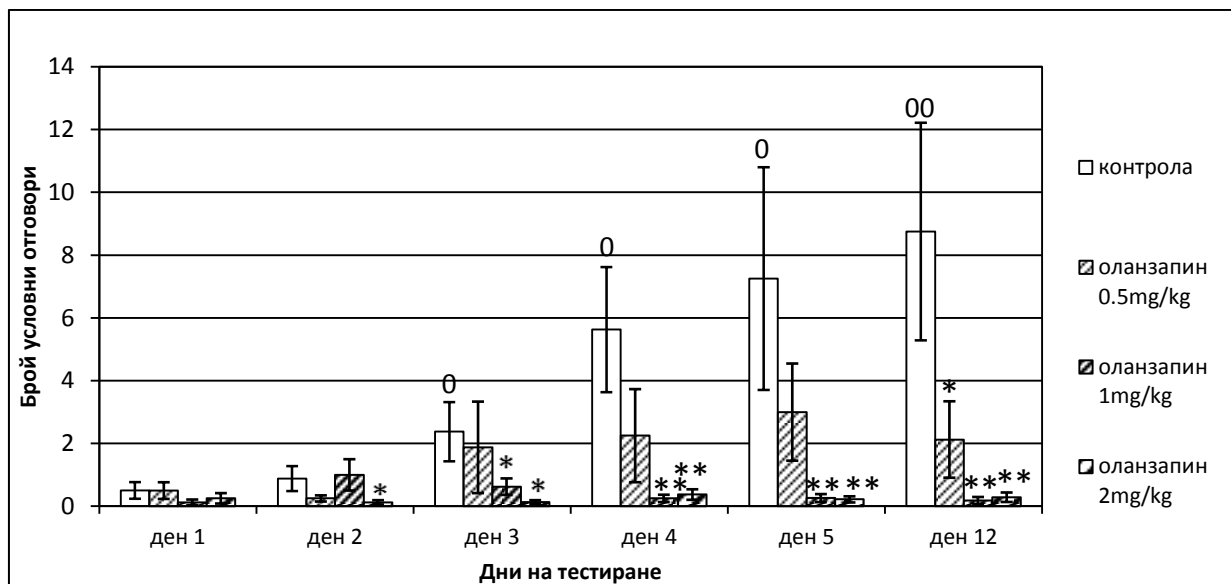
Ratajczak и сътр. (2013) изследват във воден лабиринт ефекта на арипипразол на плъхове с модел на хроничен стрес и доказват, че и при единичен и при хроничен прием арипипразолът в доза 1.5mg/kg подобрява пространствената памет. Според нашите резултати арипипразолът във високата си доза подобрява пасивното обучение и запаметяване при нативни плъхове, но това би могло отчасти да се дължи и на факта, че същият антипсихотичен медикамент повлиява и локомоторната активност при плъхове.

При степ-даун теста ниската доза арипипразол показва влошаващ ефект върху краткосрочната памет, а високата доза арипипразол подобри обучението, но не показва ефект върху съхранението на дългосрочната памет.

2. Ефекти на оланзапин върху процесите на обучение и памет на интактни плъхове.

2.1. Ефекти на оланзапин при теста за активно обучение (шатъл-бокс)

Ниската доза оланзапин показва тенденция към влошаване на обучителния процес, докато при теста за дългосрочна памет оланзапин показва значим влошаващ ефект. Оланзапинът влоши обучителния процес и в двете по-големи дози и по време на теста за дългосрочни паметови следи. Труден за обяснение е ефектът на средната доза 1mg/kg оланзапин, при която се наблюдава подобрене в обучителни период през 4-ти и 5-ти ден от обучението. Тази тенденцията при същите животни не се задържа при теста за дългосрочна памет (Фиг. 3).



Фигура 3. Ефекти на оланзапин по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на интактни плъхове върху броя условни отговори.

⁰ $p < 0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден. ⁰⁰ $p < 0.03$ спрямо контрола от 1-ви ден * $p < 0.05$ спрямо съответната контролна група ** $p < 0.03$ спрямо съответната контролна група.

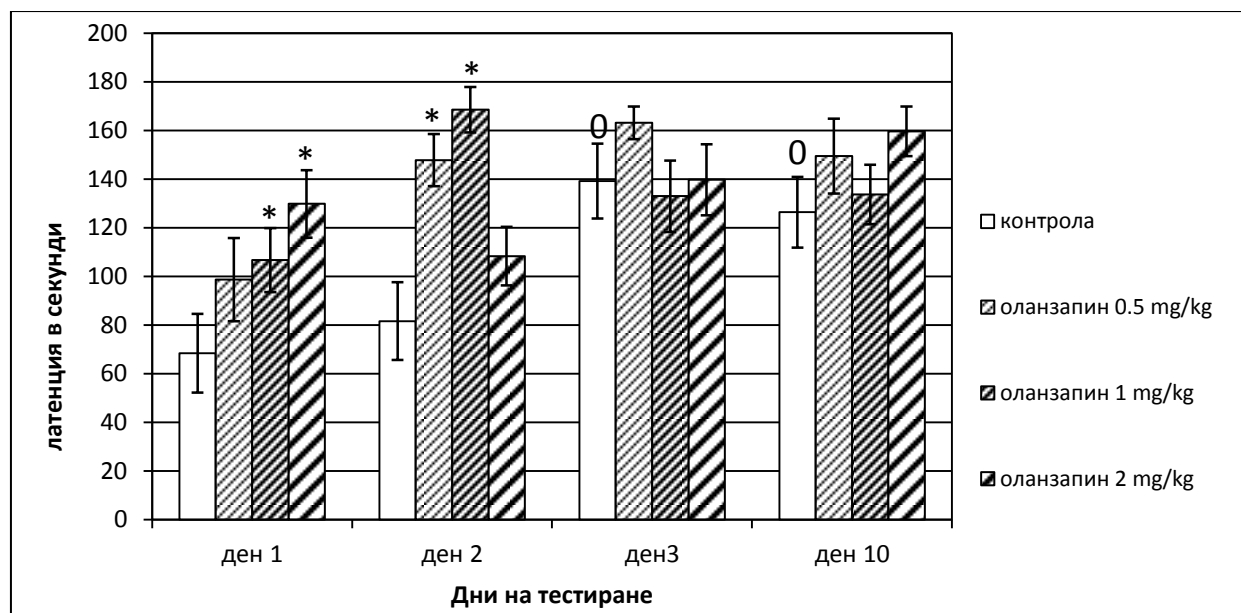
При теста за дълготрайна памет и трите групи третирани с оланзапин съответно в дози 0.5mg/kg, 1mg/kg и 2mg/kg понижиха броя условни отговори в сравнение с контролната група от същия ден.

В литературата се срещат данни за ефекта на оланзапин при плъхове, с прилагане на поведенчески тестове. Milstein и сътр. (2013) чрез Delayed no-match to sample test (DNMS) наблюдават, че и при млади и при възрастни плъхове третирани хронично с оланзапин във високи дози се уврежда работната памет. Според същите автори това може да се дължи на редуциран тонус на вторичните проекции от медиалния префронтален кортекс към базолатерния амигдалоиден комплекс в централния мозък или като цяло на променени допаминергични функции в базолатерния амигдалоиден комплекс. Ние не изключваме подобна хипотеза.

Оланзапин в двете по-високи изследвани от нас дози подобри обучението, но не повлия формирането на краткотрайна и дълготрайна памет и при двата теста за пасивно обучение. Това най-вероятно се дължи на факта, че афинитета към спектъра от рецептори на атипичните антипсихотици в ЦНС е изключително дозо-зависим, при ниски дози той антагонизира предимно 5HT_{2A} рецепторите, а в по-високи D₂, D₄ и 5HT_{2C}, α -адренергични и хистаминови H₁ рецептори (Bumaster и съавт. 1996).

2.2. Ефекти на оланзапин при теста за пасивно обучение (степ-тру)

Групата животни, третирана с ниската доза оланзапин 0.5 mg/kg статистически значимо повиши латентното време за престой в светлото помещение само през втория ден по време на обучителната сесия ($p < 0.05$) в сравнение с контролата от същия ден (Фиг. 4). Животните третирани с доза 1mg/kg оланзапин повишиха статистически значимо ($p < 0.05$) латенцията за престой в светлата част на апарата по време на 1-ви и 2-ри ден от обучителната сесия в сравнение с контролите за съответните дни (Фиг. 4). Всички групи, третирани с оланзапин не промениха латентното време при тестовете за краткосрочна и дългосрочна памет (Фиг. 4).



Фигура 4. Ефекти на оланзапин по теста за пасивно избягване с наказателно подкрепление (степ тру) на интактни плъхове върху латентното време в секунди.

⁰ $p < 0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден; * $p < 0.05$ спрямо съответната контролна група.

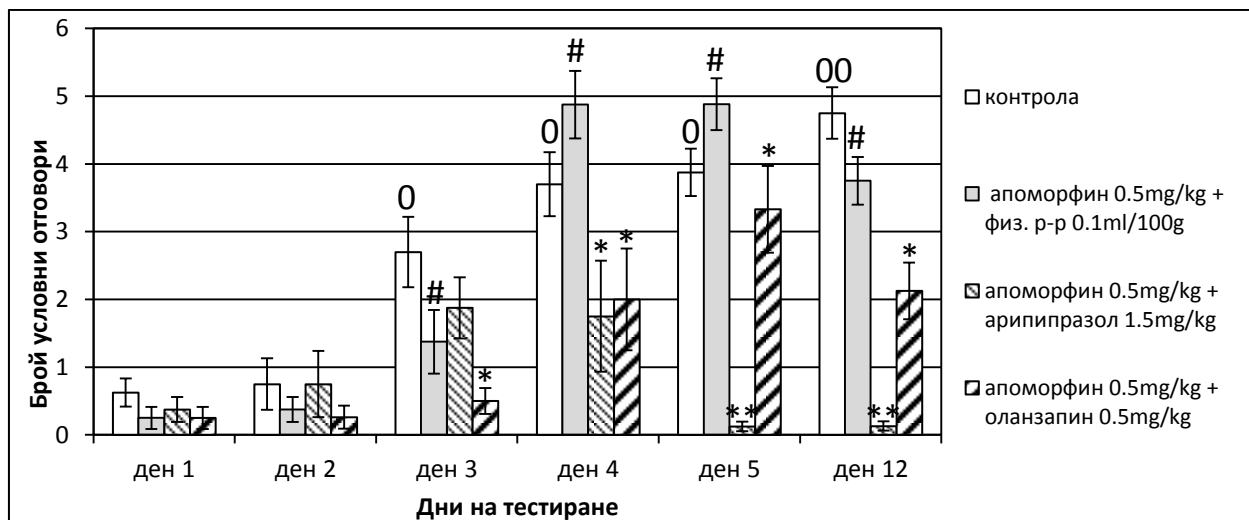
Антагонизмът към централните хистаминови H_1 рецептори се свързва със седация, което вероятно обяснява защо в нашите експерименти животните, третирани с високата доза оланзапин не успяват да оформят дълготрайни паметови следи (Stahl S, 2008).

3. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на директна психостимулация, предизвикана с въвеждане на апоморфин.

3.1. Тест за активно обучение и памет шатъл-бокс

В третата серия експерименти при шатъл-бокс теста контролните животни показаха статистически значим увеличен брой условни отговори на 3-ти ($p<0.05$), 4-ти ($p<0.05$) и 5-ти ден ($p<0.05$) от обучителната сесия, както и при теста за дълготрайни паметови следи ($p<0.03$) в сравнение с първия ден на контролната група (Фиг. 5). Плъховете инжектирани с 0.5 mg/kg апоморфин (групата само с модел на стимулация) намали статистически значимо броя на условните отговори през 3-тия ден ($p<0.05$) от обучителната сесия спрямо контролата за същия ден, но повиши значимо броя условни отговори през 4-ия ($p<0.05$) и 5-тия ($p<0.05$) ден от обучението спрямо контролите от съответните дни (Фиг. 5). Плъховете с модел на апоморфинова стимулация и арипипразол в доза 1.5mg/kg показва статистически значимо понижение в броя условни отговори през 4-тия ($p<0.05$) и 5-тия ден ($p<0.03$) в сравнение с групата само с модел на стимулация от същия ден (Фиг. 5). Животните с модел на стимулация и оланзапин в доза 0.5 mg/kg статистически значимо намалиха броя условни отговори през 3-тия ($p<0.05$), 4-тия ($p<0.05$) и 5-тия ден ($p<0.05$) от обучителната сесия спрямо групата само с модел на стимулация за съответния ден (Фиг. 5).

При теста за дълготрайни паметови следи групата само с модел на апоморфинова стимулация статистически достоверно намали броя условни отговори ($p<0.05$) спрямо контролата от същия ден (Фиг. 5). По време на теста за дългосрочна памет сигнификантно намаление в броя условни отговори се отчете при плъховете третирани с апоморфин и арипипразол 1.5mg/kg, както и при групата третирана с апоморфин и оланзапин 0.5mg/kg, спрямо групата само с модел на стимулация от същия ден (Фиг. 5).



Фигура 5. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху брой условни отговори при модел на директна психостимулация с апоморфин по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на плъхове.

⁰ $p < 0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден; ⁰⁰ $p < 0.03$ спрямо контрола от 1-ви ден; [#] $p < 0.05$ спрямо контрола от съответен ден; ^{*} $p < 0.05$ спрямо групата с апоморфин от съответен ден; ^{**} $p < 0.03$ спрямо групата с апоморфин от съответен ден.

Групата плъхове само с модел на апоморфинова стимулация статистически достоверно повиши броя междутренировъчни преминавания през 4-тия ($p < 0.05$) и 5-тия ден ($p < 0.05$) от обучителната сесия спрямо контролата от съответните дни (Табл. 1). Плъховете третирани с апоморфин и арипипразол 1.5mg/kg понижиха статистически значимо броя междутренировъчни преминавания през 4-ти ($p < 0.05$) и 5-ти ден ($p < 0.05$) от обучението спрямо групите третирани само с апоморфин от съответните дни, докато оланзапин не промени броя междутренировъчни преминавания (Табл. 1).

Таблица 1. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху брой междутренировъчни преминавания при модел на директна психостимулация с апоморфин по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на плъхове. Представени са средните стойности за групата \pm SEM. ⁰p<0.05 спрямо контрола от 1-ви ден; [#]p<0.05 спрямо контрола от съответен ден; * p<0.05 спрямо групата с апоморфин от съответен ден.

Дни/ Групи	контрола (физ. p-p) 0.1ml/100g	апоморфин 0.5mg/kg + физ. p-p 0.1ml/100g	апоморфин 0.5mg/kg + арипипразол 1.5mg/kg	апоморфин 0.5mg/kg + оланзапин 0.5mg/kg
1	15.25 \pm 2.35	10.75 \pm 2.52	10.5 \pm 2.35	8.37 \pm 2.23
2	9.00 \pm 2.84 ⁰	8.37 \pm 2.76	10.75 \pm 2.04	5.75 \pm 2.80
3	10.75 \pm 2.04	8.12 \pm 2.35	7 \pm 2.42	11.62 \pm 2.64
4	11.00 \pm 1.71	15.37 \pm 2.15 [#]	9.87 \pm 1.85 [*]	19.87 \pm 2.71
5	11.00 \pm 1.98	15.87 \pm 2.17 [#]	6.5 \pm 2.06 [*]	16.75 \pm 2.37
12	3.00 \pm 2.08 ⁰	4.90 \pm 2.25	2.81 \pm 2.05	5.44 \pm 2.04

Сагеу и съавт. (2004) в експерименти при плъхове установяват, че апоморфинът в ниски дози (<0.1mg/kg) преференциално активира допаминовите авторецептори, които имат способността да инактивират допаминовите неврони. Поведенческите ефекти от допаминовата авторецепторна стимулация включват супресия на локомоторните функции и способността за обучение на животните. Bloise и съавт. (2007) установяват, че апоморфинът в дози по-високи от 0.5mg/kg могат да предизвикат локомоторна хиперфункция, която бе наблюдавана и при нашите експерименти.

В нашите серии експерименти ние използвахме апоморфин в доза 0.5 mg/kg, като не повече от 10 до 15 минути след интраперитонеалното му въвеждане, бяхме принудени да изолираме животните в отделни клетки поради наблюдаваното от нас свръх агресивно поведение на животните едно към друго. Този феномен е наблюдаван и се потвърждава и от други автори, провеждали поведенчески експерименти с апоморфин (Rudisaag и съав. 2008; Нуег и сътр. 2012).

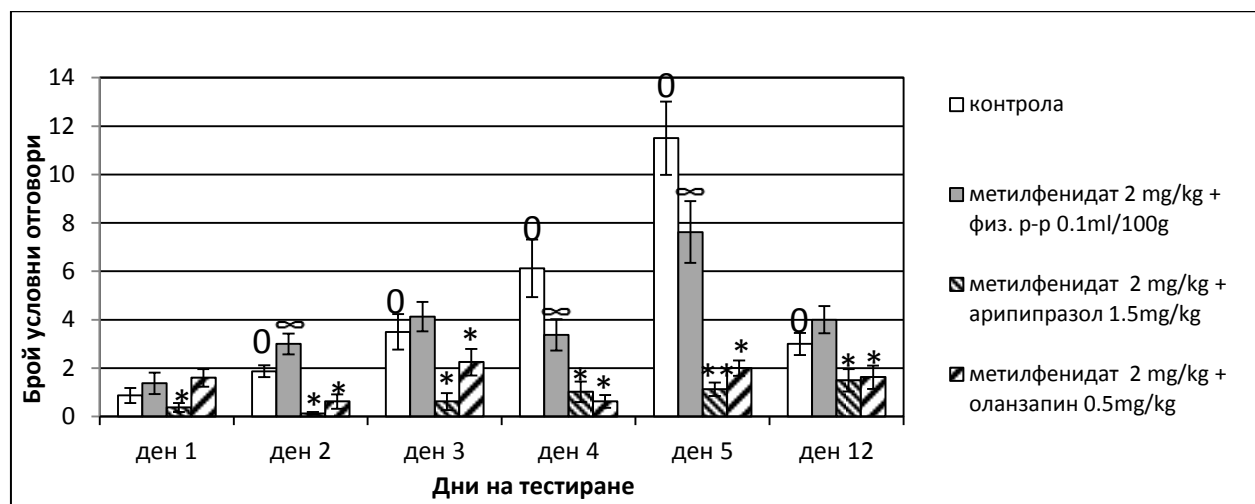
Апоморфинът не показва стимулиращ ефект при тестовете за пасивно обучение и памет. Оланзапинът на фона на апоморфинова стимулация показва най-добро формиране на краткотрайни и дълготрайни паметови следи, за разлика от арипипразола при този модел.

В серия експерименти Fu и сътр. (2000) изследват атипични антипсихотици върху апоморфин-предизвикано поведение при мишки. Те установяват, че оланзапинът антагонизира апоморфин-стимулираното поведение на гризачите в клетките. Може би именно занижената локомоторика, дължаща се на завишен афинитет на оланзапина в хроничен прием предимно към D₂ рецепторните кохорти в нуклеус акумбенс (Vinish и съавт. 2013), може да обясни нашите резултати с тестовете за пасивно обучение и памет.

4. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на индиректна психостимулация, предизвикана с въвеждане на метилфенидат.

4.1. Тест за активно обучение и памет шатъл-бокс

В четвъртата серия експерименти при шатъл-бокс теста за активно обучение с наказателно подкрепление контролните животни показаха статистически значимо увеличен брой условни отговори на 2-ри (p<0.05), 3-ти (p<0.05), 4-ти (p<0.05) и 5-ти ден (p<0.03) от обучителната сесия, както и при теста за дълготрайни паметови следи (p<0.05) в сравнение с първия ден на контролната групата (Фиг. 6).



Фигура 6. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху броя условни отговори при модел на индиректна психостимулация с метилфенидат по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на плъхове; ⁰p<0.05 спрямо контрола от 1-ви ден; ⁰⁰p<0.03 спрямо контрола от 1-ви ден. [∞]p<0.05 спрямо контрола от съответен ден; * p<0.05 спрямо групата с метилфенидат от съответен ден; ** p<0.03 спрямо групата с метилфенидат от съответен ден.

Групата животни инжектирани с метилфенидат 2mg/kg (групата с модел на стимулация) статистически значимо повиши броя условни отговори на 3-тия ден от обучителната сесия ($p < 0.05$), но намали статистически достоверно броя условни отговори през 4-тия ($p < 0.05$) и 5-тия ден ($p < 0.05$) от обучението спрямо контролните групи животни за съответните дни (Фиг. 6). Групата животни с модел на индиректна стимулация и арипипразол в доза 1.5 mg/kg намали статистически значимо условните отговори през 1-ви ($p < 0.05$), 2-ри ($p < 0.05$), 3-ти ($p < 0.05$), 4-ти ($p < 0.05$), и 5-ти ($p < 0.03$) ден от обучението спрямо групите само с модел на индиректна стимулация за съответните дни (Фиг. 6). Животните, на които бе приложен метилфенидат и оланзапин в доза 0.5mg/kg също намалиха статистически значимо броя условни отговори през всичките пет дни от обучителната сесия ($p < 0.05$) спрямо групите само с модел на стимулация за съответните дни (Фиг. 6).

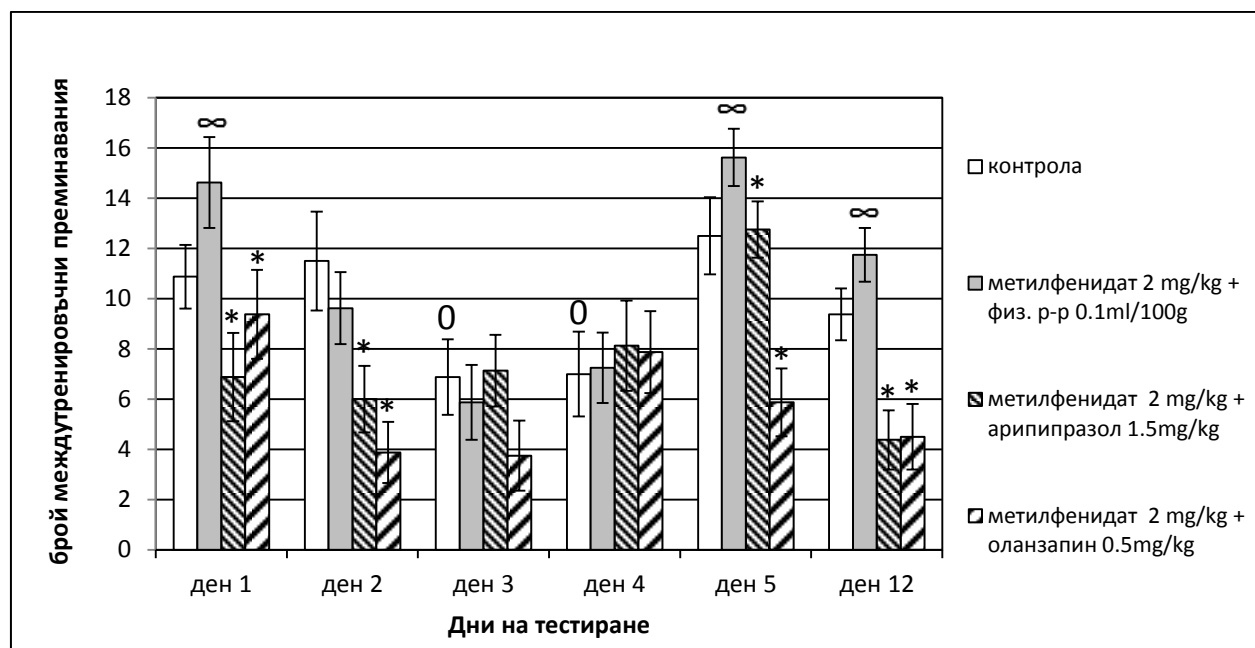
По време на теста за дългосрочна памет и двете групи третирани съответно с метилфенидат и арипипразол 1.5mg/kg и метилфенидат и оланзапин 0.5mg/kg намалиха статистически значимо броя условни отговори спрямо групата третирана само с метилфенидат (Фиг. 6).

Индиректната психостимулация с метилфенидат повлия обучителния процес положително само през втория ден от обучителния процес, но тенденцията не се запази, тъй като на четвърти и пети ден от обучителния период се наблюдаваше влошаване в сравнение с контролните групи от същите дни. Метилфенидатът не показва ефект върху формирането на дълготрайни паметови следи.

Независимо, че метилфенидата е отдавна познат медикамент на клиничната практика в съвременната литература се срещат противоречиви данни относно ефектите му върху когнитивните способности както на хора, така и на експериментални модели. В експериментално проучване Arnsten и сътр. (2005) показват, че метилфенидатът в дози 1-2 mg/kg подобрява когнитивните функции на префронталния кортекс при плъхове по теста Т- радиален лабиринт, Gomes и сътр. (2010) наблюдават влошаващ ефект на метилфенидата върху дългосрочната работна памет при тестове с наказателно подкрепление на плъхове.

Групата животни, третирани само с модел на индиректна стимулация с метилфенидат повишиха броя междутренировъчни преминавания през 1-ви ($p < 0.05$) и 5-ти ($p < 0.05$) ден от обучителната сесия спрямо контролите за съответните дни (Фиг. 7). Групата третирана с

метилфенидат и арипипразол 1.5mg/kg както и тази с метилфенидат и оланзапин в доза 0.5 mg/kg статистически значимо намалиха броя междутренировъчни преминавания през 1-ви ($p<0.05$), 2-ри ($p<0.05$) и 5-ти ден ($p<0.05$) от обучителната сесия спрямо групата с модел (Фиг. 7).



Фигура 7. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху броя междутренировъчни преминавания при модел на индиректна психостимулация с метилфенидат по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на плъхове.

⁰ $p<0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден; [∞] $p<0.05$ спрямо контрола от съответен ден; * $p<0.05$ спрямо групата с метилфенидат от съответен ден.

По време на теста за дългосрочна памет плъховете третирани само с метилфенидат повишиха статистически достоверно междутренировъчните преминавания ($p<0.05$) спрямо контролата от същия ден, докато групите третирани с метилфенидат и съответно арипипразол в доза 1.5 mg/kg и оланзапин в доза 0.5 mg/kg намалиха броя междутренировъчни преминавания ($p<0.05$) спрямо групата, третирана само с метилфенидат от същия ден (Фиг. 7).

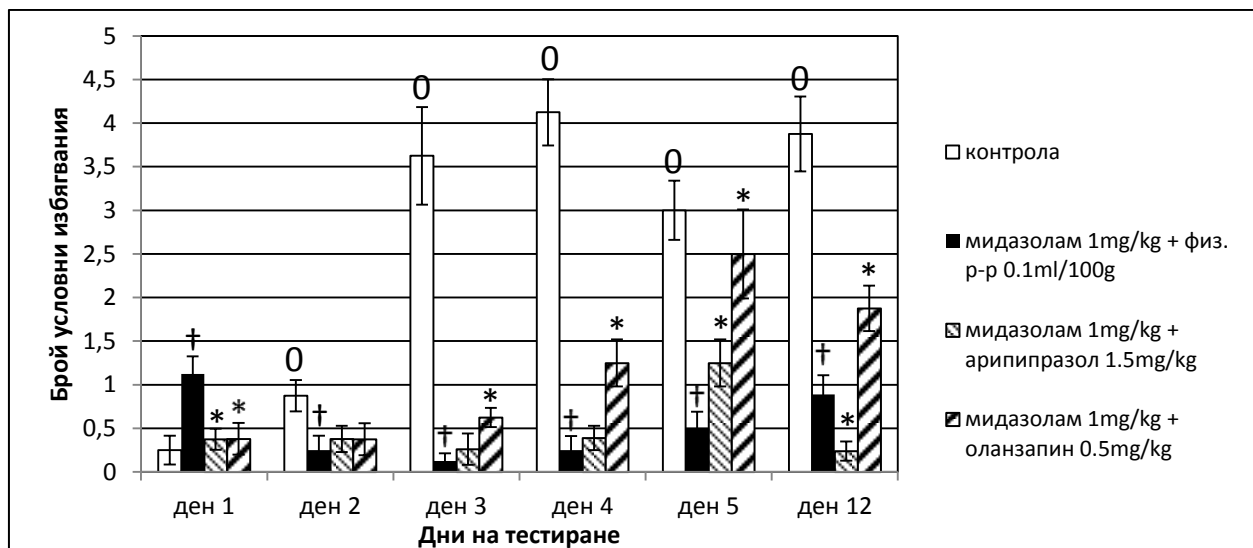
Аоуата и сътр. (1997) установяват, че метилфенидатът в дози 2, 5, и 10 mg/kg може да повиши локомоторната активност на възрастни плъхове, като предизвиква хиперкинезия и стереотипия. В нашия експеримент обаче антипсихотиците успяха да антагонизират

завишената локомоторна активност и в началото по време на обучителната сесия, и в края на експеримента при теста за съхранение на паметовите следи.

5. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на антероградна амнезия, предизвикана с въвеждане на мидазолам

5.1. Тест за активно обучение и памет шатъл-бокс

В петата серия експерименти при теста за активно обучение (шатъл-бокс) контролната група плъхове увеличи статистически достоверно броя условни отговори на 2-ри ($p<0.05$), 3-ти ($p<0.05$), 4-ти ($p<0.05$) и 5-ти ден ($p<0.05$) от обучителната сесия и теста за дългосрочна памет ($p<0.05$) в сравнение с контролната група животни от 1-ви ден (Фиг. 8). Животните, на които бе приложен мидазолам 1 mg/kg и физ. р-р. 0.1ml/100g (група само с модел на антероградна амнезия) повишиха броя условни избягвания само през 1-вия ден ($p<0.05$) от обучителната сесия (Фиг. 8). През 2-ри ($p<0.05$), 3-ти ($p<0.05$), 4-ти ($p<0.05$) и 5-ти ден ($p<0.05$) от обучението групата с мидазоламов модел на амнезия статистически достоверно понижи броя условни отговори в сравнение с контролните групи за съответните дни (Фиг. 8). Животните третирани с мидазоламов модел и арипипразол в доза 1.5 mg/kg понижиха броя условни отговори през 1-вия ден ($p<0.05$) от обучението, но ги повишиха статистически значимо през 5-ти ден ($p<0.05$) спрямо групите само с модел на амнезия за съответния ден (Фиг. 8). Групата, на която бе приложен мидазолам и оланзапин в доза 0.5 mg/kg понижиха статистически значимо броя условни отговори на 1-ви ден ($p<0.05$) спрямо групата третирана само с мидазолам, но ги повиши достоверно през 3-ти ($p<0.05$), 4-ти ($p<0.05$) и 5-ти ден ($p<0.05$) от обучителната сесия спрямо групата само с мидазолам за съответните дни (Фиг. 8).



Фигура 8. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху броя условни преминавания при модел на антероградна амнезия с мидазолам по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на плъхове.

⁰ $p < 0.05$ спрямо контрола от 1-ви ден; [†] $p < 0.05$ спрямо контрола от съответен ден; ^{*} $p < 0.05$ спрямо групата с мидазолам от съответен ден.

По време на теста за дълготрайни паметови следи групата само с модел на амнезия понижи значимо ($p < 0.05$) броя условни отговори спрямо контролната група от същия ден (Фиг. 8). Животните с модел на амнезия и арипипразол в доза 1.5 mg/kg понижиха броя условни отговори ($p < 0.05$) по време на теста за дългорочна памет, а тези с оланзапин в доза 0.5 mg/kg, статистически достоверно повишиха броя условни отговори ($p < 0.05$) спрямо групата третирана само с мидазоламова амнезия за 12-ти ден (Фиг. 8).

Намалената способност за обучение и запаметяване в нашите експерименти вероятно се дължи на предизвиканата от мидазолама антероградна амнезия, водеща до дългосрочна инхибиция на електрофизиологичните потенциали в хипокампа (Timic и сътр. 2013).

Оланзапинът в използваната от нас доза успя да антагонизира увреждащия ЦНС ефект на мидазолама, като подобри обучителната способност през последните три дни от обучителния период и по време на теста за формиране на дълготрайни паметови следи спрямо групата с модел на амнезия. Арипипразолът в много по-малка степен успя да премахне потискащия ефект на мидазолама, като подобри обучителната способност само през петия ден от обучителния период, но не доведе до формиране на паметови следи, напротив налице е още по-силно влошена способност за запаметяване.

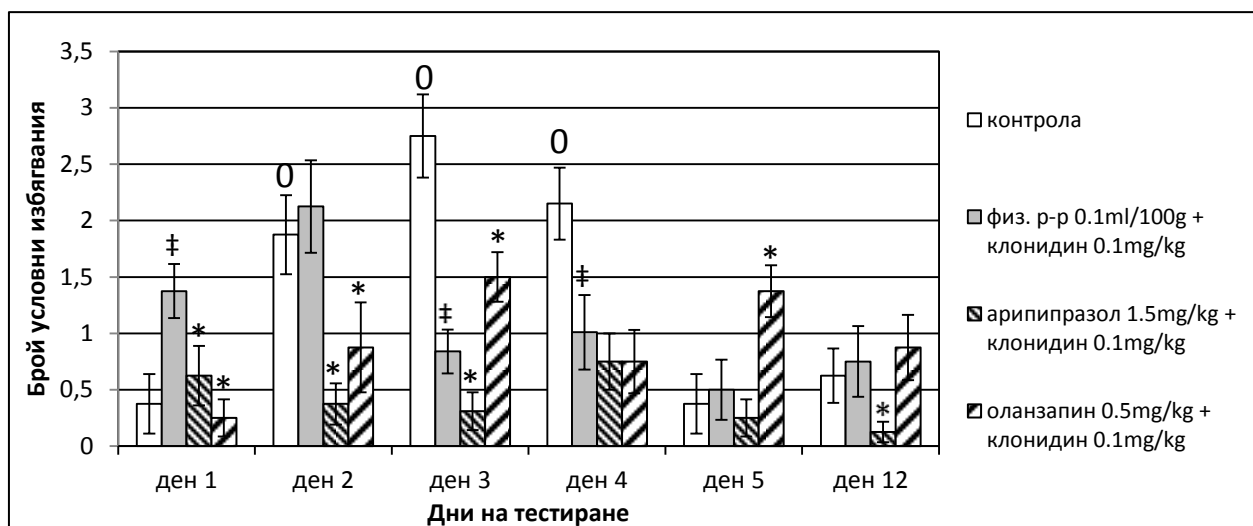
Изглежда, че специфичното влияние на арипипразола върху допаминовия D₂ и серотониновия 5HT_{1A} рецептор не доведе до диференцирана хипокампадна неврогенеза и не успя да повлияе върху префронталния кортекс, отговорен за прокогнитивните феномени на животните.

Представените от нас резултати потвърждават заключението, че поведенческите ефекти на оланзапина в значителна степен зависят от степента на невродегенеративните увреждания в пирамидните клетки и ГАМК-ергичните интерневронални пътища в префронталния кортекс. Бидейки по-силен допаминов антагонист от арипипразола, оланзапинът може да модулира тонуса на допаминергичната невромедиация и да подобри когнитивните дисфункции при многократното прилагане на мидазоламов модел на антероградна амнезия.

6. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху модел на ретроградна амнезия, предизвикана с въвеждане на клонидин

6.1. Тест за активно обучение и памет шатъл-бокс

В последната шеста серия експерименти при теста за активно обучение (шатъл-бокс) контролната група плъхове увеличи статистически достоверно броя условни отговори на 2-ри ($p < 0.05$), 3-ти ($p < 0.05$) и 4-ти ден ($p < 0.05$) от обучителната сесия и не промени броя авойданси през останалите дни от обучителната сесия и по време на теста за дълготрайни паметови следи спрямо контролата от 1-вия ден (Фиг. 9). Групата плъхове, на които бе приложен клонидин 0.1mg/kg (модел на ретроградна амнезия) повиши броя условни избягвания статистически значимо през 1-вия ден ($p < 0.05$) от обучителната сесия, но ги намали достоверно през 3-ти ($p < 0.05$) и 4-ти ден ($p < 0.05$) от обучението спрямо контролните групи плъхове за съответните дни (Фиг. 9).



Фигура 9. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху броя условни преминавания при модел на ретроградна амнезия с клонидин по теста за условно избягване с наказателно подкрепление (шатъл бокс) на плъхове.

⁰p<0.05 спрямо контрола от 1-ви ден; [‡]p<0.05 спрямо контрола от съответен ден; *p<0.05 спрямо групата с клонидин от съответен ден.

Животните с модел, на които беше приложен арипипразол 1.5 mg/kg намалиха броя условни отговори на 1-ви, 2-ри и 3-ти ден (p<0.05) от обучителната сесия спрямо животните само с клонидинов модел (Фиг. 9). Плъховете с модел, третирани с оланзапин в доза 0.5mg/kg намалиха броя авойданси статистически значимо през 1-ви (p<0.05) и 2-ри ден от обучението (p<0.05), но животните, третирани с оланзапин и модел на амнезия повишиха броя авойданси през 3-ти и 5-ти (p<0.05) ден спрямо групата третирана само с модел за същите дни (Фиг. 9). По време на теста за дългосрочна памет само групата третирана с арипипразол 1.5mg/kg и клонидинов модел успя достоверно да понижи броя условни отговори (p<0.05) спрямо групата само с модел за същия ден (Фиг. 9).

Животните с модел на ретроградна амнезия показа през двата дни на обучителната сесия влошаващ ефект. Според Петков (1998) този тип амнезия е последица от инхибирането на мозъчната адренергична невромедиация, доказано от Stancheva и сътр. (1991), които установяват, че титрите на биогенния амин норадrenalин се намаляват в хипокампа при стари 24-месечни плъхове.

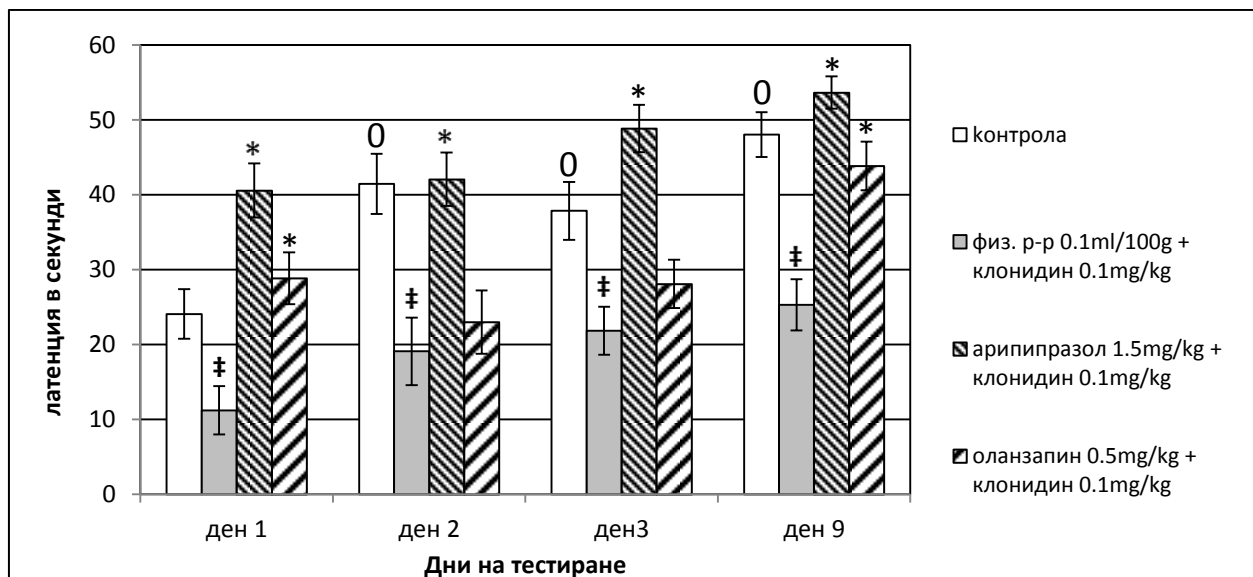
При направения от нас експеримент оланзапинът достоверно успя да антагонизира проамнестичния ефект на клонидина като подобри обучителната способност на плъховете

в по голямата част на обучителната сесия и формирането на дълготрайни паметови следи. Арипипразолът не успя да антагонизира потискащия ефект на клонидина през обучителната сесия, а също така при теста за формиране на дълготрайни паметови следи.

Имайки предвид, че арипипразола има по-голям афинитет към централните α_{2A} рецептори в locus coeruleus (Roth и съавт. 2011), нашите резултати позволяват да се предположи, че намаляването на функционалния капацитет на мозъчната норадренергична медиаторна система играе важна роля в потенцирането на неврохимичните промени, лежащи в основата на многократното клонидиново третиране на животните.

6.2. Тест за пасивно обучение и памет степ-даун

При степ-даун теста с негативно подкрепление контролната група плъхове повиши статистически значимо латентното време за престой върху платформата на апарата през 2-рия ден ($p < 0.05$) от обучителната сесия, по време на теста за краткосрочна памет и при теста за дълготрайни паметови следи ($p < 0.05$) в сравнение с 1-вия ден (Фиг. 10). Групата само с модел на ретроградна амнезия успя достоверно да понижи латенцията за престой през двата дни ($p < 0.05$) от обучителната сесия, а също така и при тестовете за краткосрочна ($p < 0.05$) и дългосрочна памет ($p < 0.05$) спрямо контролната група животни за съответните дни (Фиг. 10). Плъховете, третирани с арипипразол в доза 1.5mg/kg и клонидин повишиха латенцията спрямо плъховете само с модел през цялата обучителна сесия и при тестовете за краткосрочни ($p < 0.05$) и дългосрочни паметови следи ($p < 0.05$). Групата третирана с модел и оланзапин в доза 0.5mg/kg статистически значимо увеличила латентното време за престой върху платформата през 1-вия ден на обучителната сесия ($p < 0.05$) и при теста за дългосрочна памет ($p < 0.05$) спрямо групата само с клонидинов модел (Фиг. 10).



Фигура 10. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху латентното време при модел на ретроградна амнезия с клонидин по теста за пасивно избягване с наказателно подкрепление (степ даун) на плъхове.

⁰p<0.05 спрямо контрола от 1-ви ден; ‡p<0.05 спрямо контрола от съответен ден; *p<0.05 спрямо групата с клонидин от съответен ден.

Клонидинът показва влошаващ ефект както върху обучението, така и върху краткосрочната и дългосрочна памет при тестовете за пасивно обучение и запаметяване, което показва нарушения във формирането на обучителни и паметови способности на животните. При степ-тру теста арипипразолът показва положителен ефект през първия ден от обучението и при теста за формиране на памет, за разлика от степ-даун теста, където той показва положителен ефект както върху обучението, така и върху паметта, въпреки наличието на ретроградна амнезия. Оланзапинът успя да антагонизира проамнестичния ефект на клонидина само през последния ден на степ-даун теста, когато животните оформяха паметови следи. Като вземем предвид факта, че оланзапинът успя да антагонизира проамнестичните ефекти на клонидина и при теста за активно обучение при оформяне на паметови следи, то бихме заключили, че този медикамент би имал по-силно изразени ефекти върху консолидацията и припомнянето.

7. Кардиоваскуларни ефекти на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение върху гризачи

7.1. Кардиоваскуларни ефекти върху интактни животни

Многократното четирнадесетдневно третиране с арипипразол в доза 1.5mg/kg не успява значимо да промени стойностите на кръвното налягане (SBP, DBP, MAP, PP) спрямо контролната групи животни (Табл. 2).

Групата, третирана с оланзапин 0.5 mg/kg успява статистически значимо ($p < 0.05$) да повиши диастоличното налягане (DBP) спрямо контролната група (Табл. 2).

Таблица 2. Кардиоваскуларни ефекти върху кръвното налягане на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при интактни плъхове.

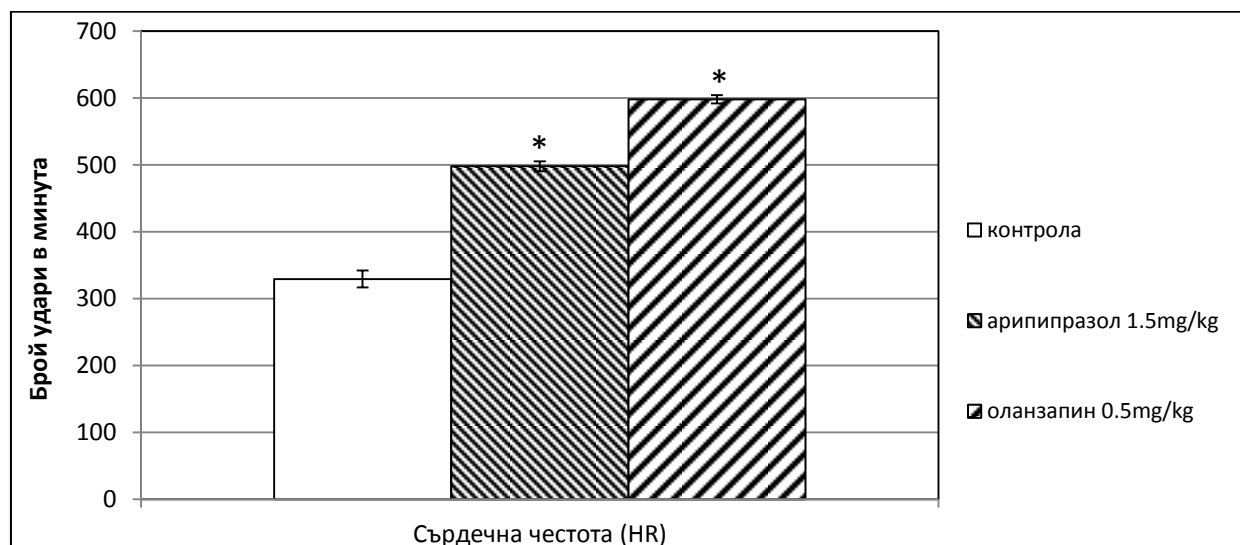
Представени са средните стойности за групата \pm SEM. * $p < 0.05$ спрямо контролната група

Сърдечносъдови показатели/ Групи	контрола (физ. р-р) 0.1ml/100g	арипипразол 1.5mg/kg	оланзапин 0.5mg/kg
Систолично Кръвно налягане (SBP)	144.05 \pm 6.30	133.12 \pm 8.63	151.24 \pm 7.09
Диастолично кръвно налягане (DBP)	99.80 \pm 2.93	88.55 \pm 5.77	112.81 \pm 4.23 *
Средно Артериално Кръвно Налягане (MAP)	114.55 \pm 4.0	103.41 \pm 6.42	125.80 \pm 5.06
Пулсово Налягане (PP)	44.25 \pm 3.43	44.58 \pm 5.08	38.41 \pm 3.50

Имайки предвид слабата потентност на арипипразола да предизвиква хипотензивни отклонения, представените от нас резултати потвърждават заключенията на Nourian и сътр. (2008), които в свое експериментално проучване на плъхове изследват осем антипсихотични медикамента с цел получаване на ортостатичен отговор и оценяват в скали склонността на препаратите да предизвикват хипотония. Авторите считат, че от особено важно значение за механизма, по който се осъществяват промените в кръвното налягане е афинитетът на медикаментите към α_{1A} и α_{1D} рецептори в мезентериалните артерии и торакалната аорта. В предходни радиолигандни и функционални изследвания се съобщава за хетерогенни популации от субтипове α_1 рецептори, изолирани от същите

съдове (Kenny и сътр. 1995, Hrometz и сътр. 1999). Keck и McElroy (2003) регистрират относително нисък афинитет на арипипразола към α_{1A} рецепторите и считат, че това е потенциално предимство на лекарството пред останалите атипични антипсихотици. В генезиса на хипертоничния отговор не би могла да се изключи и ролята на α_{1A} адренергичните рецептори, към които арипипразола е с висок афинитет. От друга страна, за оланзапина се счита, че притежава сравнително нисък хипотензивен риск и това се дължи на относително високия му афинитет към допаминовите D_2 рецептори в сравнение с този към α_{1A} рецепторите.

При другия изследван показател – сърдечната честота (HR) се установи, че и двете групи животни третирани съответно с арипипразол 1.5 mg/kg или оланзапин 0.5 mg/kg показаха значимо ($p < 0.05$) нарастване на броя удари в минута спрямо контролната група животни, като особено отчетлив резултат се наблюдава при групата, третирана с оланзапин (Фиг. 11).



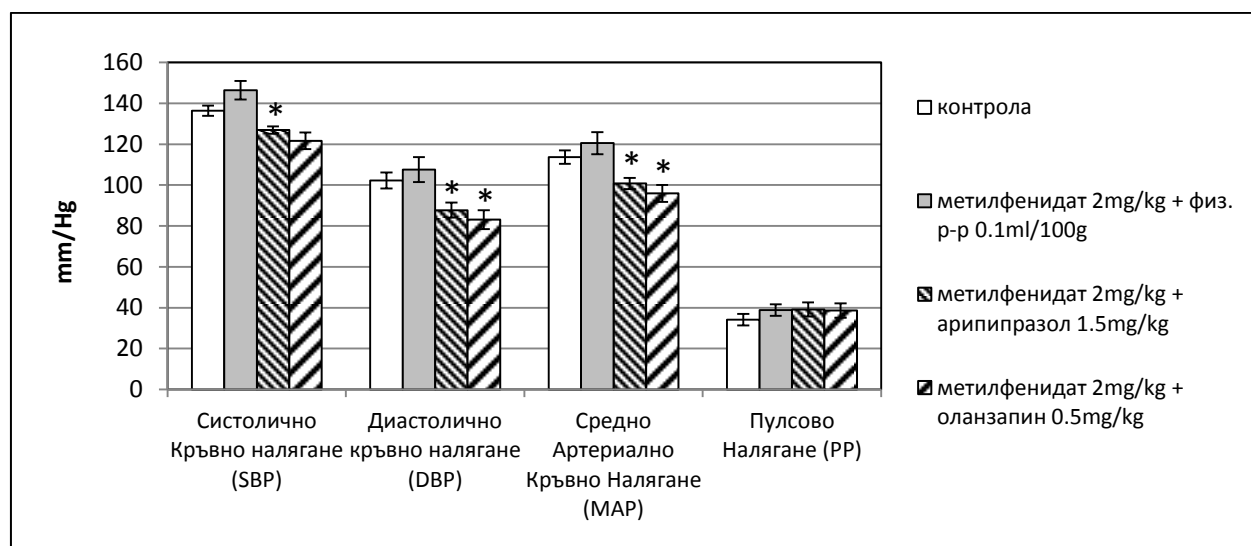
Фигура 11. Кардиоваскуларни ефекти върху сърдечната честота на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при интактни плъхове.

* $p < 0.05$ спрямо контролната група

Agelink и съавт. (2001) не приемат регистрираната при приложението на антипсихотици тахикардия да се разглежда като рефлексен отговор на хипотония. Нашите експерименти по-скоро потвърждават тази хипотеза, тъй като оланзапинът значимо повиши само DBP.

7.2. Кардиоваскуларни ефекти върху плъхове с модел на индиректна психостимулация

При групата животни, третирана само с метилфенидат се наблюдава тенденция, но не и сигнификантност в завишаването на хемодинамичния показател SBP ($p=0.07$) спрямо контролната група (Фиг. 12). Докато и при двете групи животни третирани съответно с модел и с арипипразол 1.5 mg/kg или и с оланзапин 0.5mg/kg се получиха статистически достоверни резултати, показващи занижение в SBP ($p<0.05$), DBP ($p<0.05$) и MAP ($p<0.05$) спрямо моделната група (Фиг. 12). При показателя PP не се наблюдаваха значими резултати (Фиг. 12).



Фигура 12. Кардиоваскуларни ефекти върху кръвното налягане на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при модел на индиректна психостимулация. * $p<0.05$ спрямо групата, третирана с метилфенидат и физ. р-р.

При приложението на метилфенидат се наблюдава тенденция на повишаване на стойностите и на четирите сърдечно-съдови показатели. Нашите данни корелират с резултатите на Berridge и сътр. (2006), които провеждат експериментално проучване също върху плъхове Wistar с ниски дози метилфенидат, приложен интраперитонеално. Те установяват строга връзка между повишените концентрации на двата катехоламина допамин и норадреналин под влияние на метилфенидата в кръвната плазма и титърния им

ефлукс в стриатума и в префронталния кортекс. т.е. налице е връзка между централните и периферни ефекти на метилфенидата.

Munk и сътр. (2015) в свое проучване също подчертават значението на циркулиращите в плазмата катехоламини и техните ефекти върху сърдечно-съдовата система след хронично приложение на метилфенидат. Според авторите съществува не само потенциал за повишаване стойностите на кръвното налягане, но и риск от продължителни периферна и коронарна вазоконстрикция, удължаване на QT интервала с последваща вулнерабилност на кардиомиоцитите във фазата на реполяризация и дори внезапна сърдечна смърт.

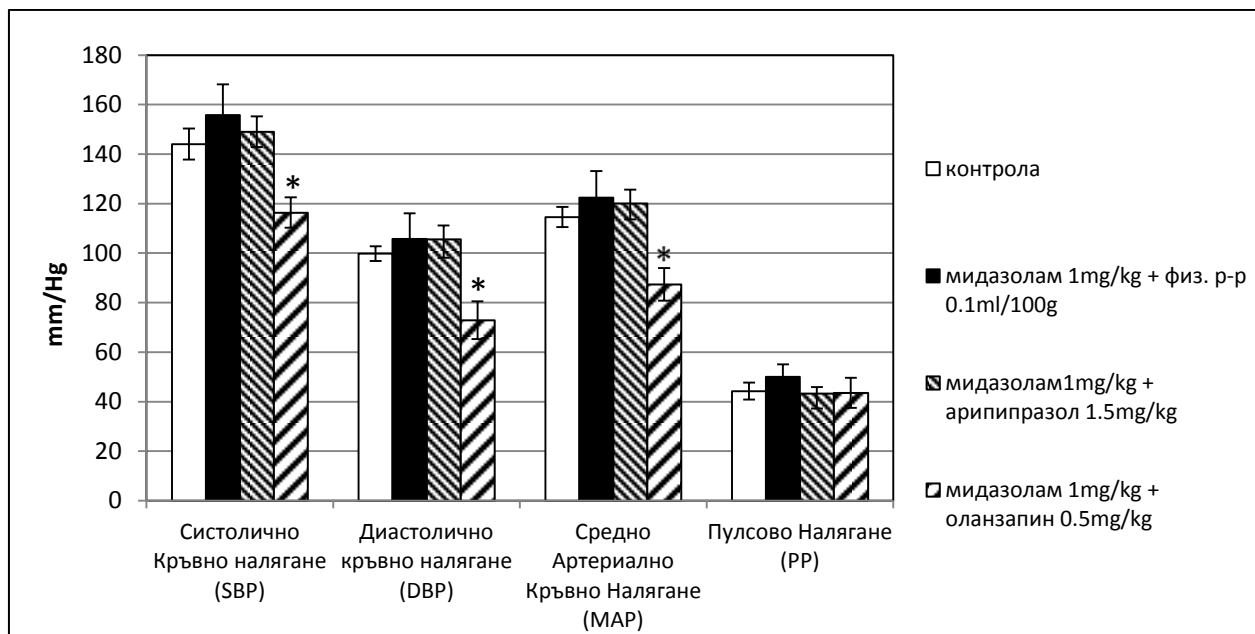
Статистически значими промени в сърдечната честота (HR) се отчетоха само при групата животни, третирана с метилфенидат, те достоверно понижиха броя сърдечни удари в минута ($p < 0.05$) спрямо контролната група плъхове (табл. 3).

Таблица 3. Кардиоваскуларни ефекти върху сърдечната честота на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при модел на индиректна психостимулация. Представени са средните стойности за групата \pm SEM. [∞] $p < 0.05$ спрямо контролната група

Сърдечносъдови показатели/Групи	контрола (физ. р-р) 0.1ml/100g	метилфенидат 2mg/kg + физ. р-р 0.1mg/100kg	метилфенидат 2mg/kg + арипипразол 1.5mg/kg	метилфенидат 2mg/kg + оланзапин 0.5mg/kg
Сърдечна честота (HR)	379 \pm 11.87	349 \pm 3.44 [∞]	376.16 \pm 22.27	346.62 \pm 7.70

7.3. Кардиоваскуларни ефекти върху плъхове с модел на антероградна амнезия

В експеримента проведен върху модел на антероградна амнезия установихме, че само групата плъхове третирана с мидазолам и оланзапин 0.5 mg/kg статистически достоверно успяха да понижат систоличното SBP ($p < 0.05$), диастоличното DBP ($p < 0.05$) и средното артериално налягане MAP ($p < 0.05$) спрямо контролната група животни (Фиг. 13). За разлика от тях групата животни третирана с модел и арипипразол 1.5 mg/kg не успя да покаже достоверни промени в гореописаните показатели (Фиг. 13).

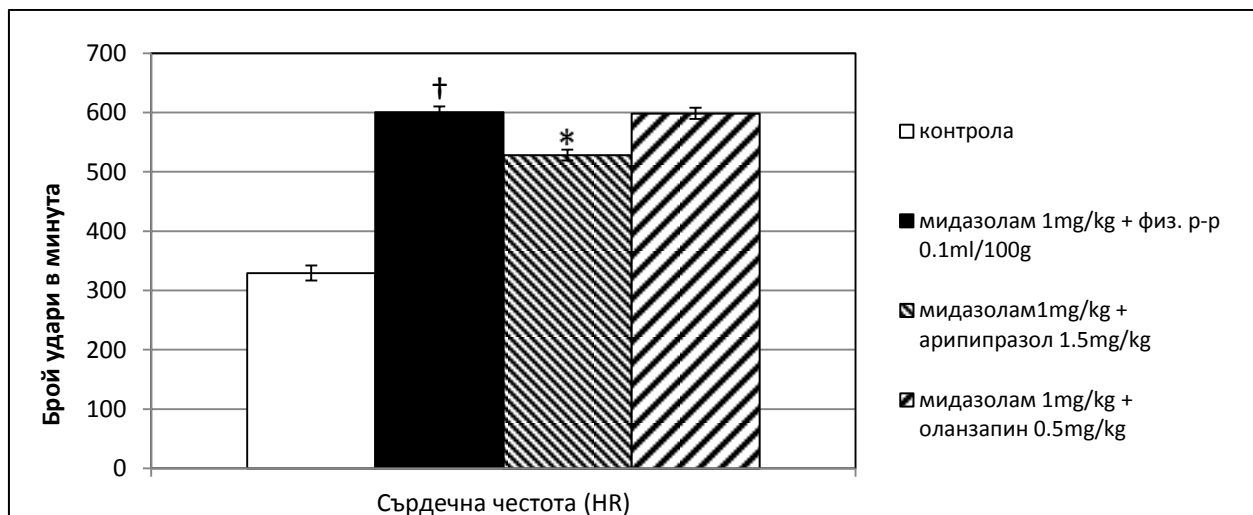


Фигура 13. Кардиоваскуларни ефекти върху кръвното налягане на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при модел на anterogradna amnezia;

* $p < 0.05$ спрямо групата, третирана с мидазолам и физ. р-р.

Експериментални изследвания на Jones и сътр. (1979) установяват, че при интравенозно приложение на мидазолам върху кучета се регистрира краткотрайна тахикардия, като предполагат, че този ефект отново е рефлексен по природа и може би се дължи на преходно понижаване на MAP. В нашия експеримент под влиянието на мидазолама бе наблюдавана значителна тахикардия, без появата на хипотония.

При другия изследван от нас показател – сърдечна честота (HR) – плъховете третиращи с мидазолам успяха достоверно ($p < 0.05$) да завишат сърдечната честота спрямо контролната група (Фиг. 14), докато при групите с модел третиращи с антипсихотици, само тези третиращи с арипипразол статистически достоверно ($p < 0.05$) понижиха броя сърдечни удари в минута, спрямо групата третирана само с модел на амнезия, а тези с оланзапин не промениха HR (Фиг. 14).



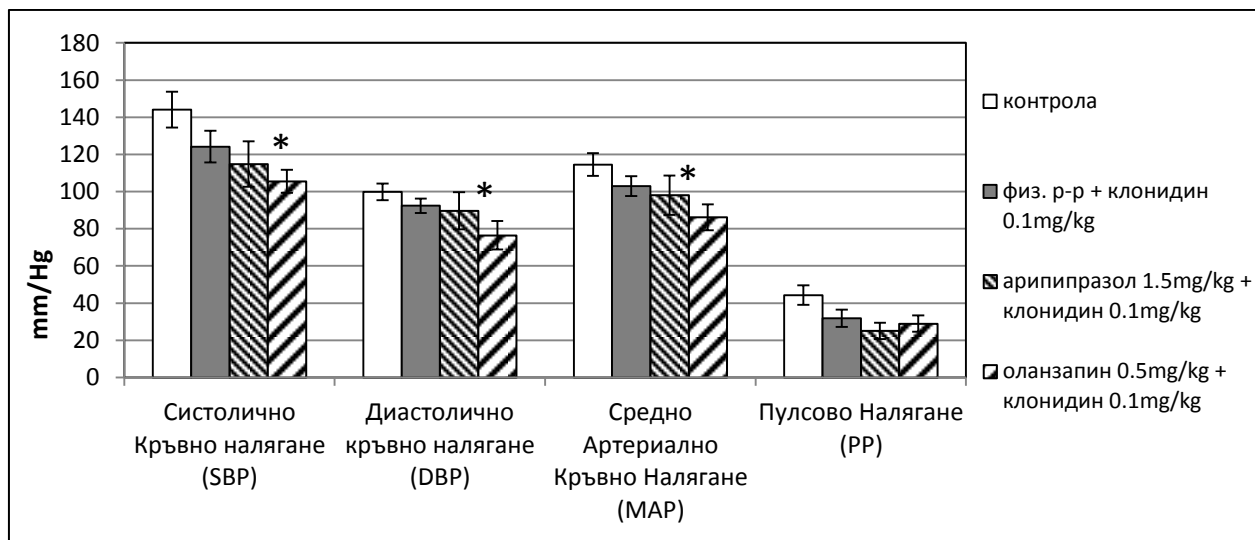
Фигура 14. Кардиоваскуларни ефекти върху сърдечната честота на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при модел на anterogradna амнезия.

[†]p<0.05 спрямо контролната група; *p<0.05 спрямо групата, третирана с мидазолам и физ. р-р.

Този ефект е рядък и трудно обясним, с оглед и на оскъдните данни от литературата.

7.4. Кардиоваскуларни ефекти върху плъхове с модел на ретроградна амнезия

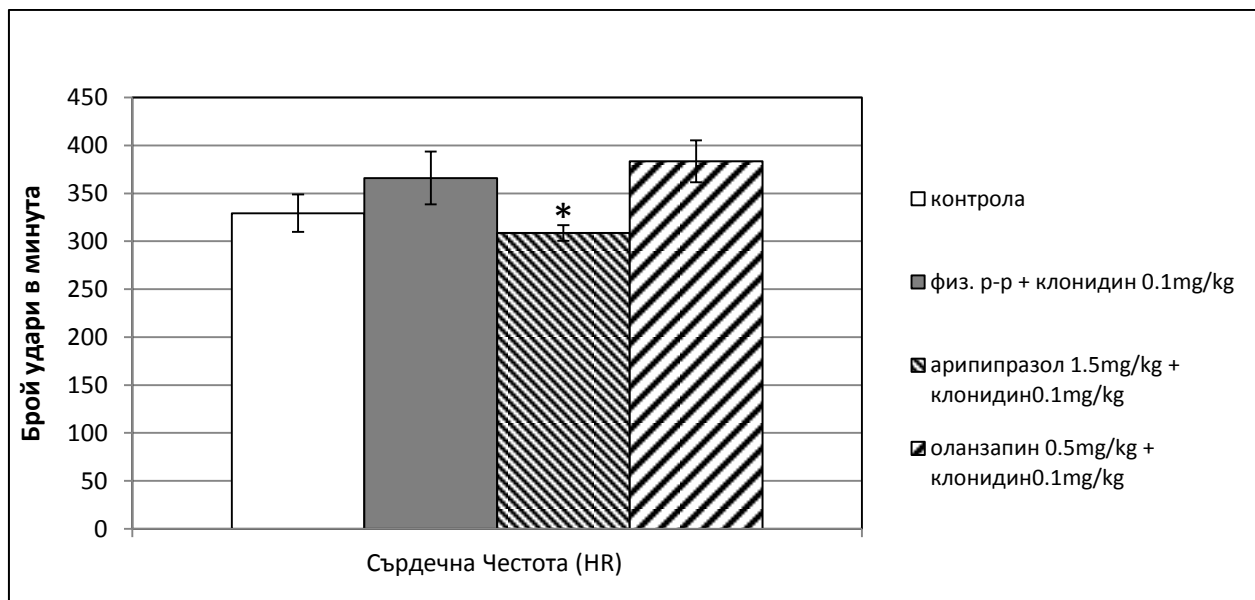
В последната серия експерименти групата, с клонидинов модел не успя достоверно да промени показателите на кръвното налягане спрямо контролната група (Фиг. 15). Аналогични резултати при кръвното налягане установихме и при групата плъхове, третирана с модел и арипипразол 1.5 mg/kg (Фиг. 15). Единствено групата с модел и оланзапин 0.5 mg/kg успя статистически значимо да понижи систоличното (p<0.05), диастоличното (p<0.05) и средното артериално кръвно налягане (p<0.05) спрямо групата плъхове, с модел на ретроградна амнезия (Фиг. 15).



Фигура 15. Кардиоваскуларни ефекти върху кръвното налягане на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при модел на ретроградна амнезия.

* $p < 0.05$ спрямо групата, третирана с физ. р-р и клонидин.

В последната серия наши експерименти върху модел на ретроградна амнезия с клонидин отново наблюдавахме адитивен хипотензивен ефект, сравнен с този на оланзапина. Този ефект в същността си е съдов и би могъл да се свърже с повлияване на централните α_2 авторецептори от клонидина и на периферните α_{2C} рецептори от оланзапина (Brosda и сътр. 2014). В свое проучване Leung и съавт. (2014) също предполагат, че α_{2C} рецепторите могат да играят не по-малко важна роля в механизмите на хипотензията, наблюдавана при приложението на оланзапин. Villamil-Hernandez и сътр, (2012) изследват вазопресорните отговори към α_2 рецепторния агонист В-НТ 933 на плъхове и доказват, че те се медиират и от трите субтипа норадренергични α_2 рецептори, а специално α_{2C} рецепторите медиират контрактилитета на големите венозни капацитивни съдове. Те са на мнение, че въздействието върху α_{2C} рецепторите спомага за нежеланите съдови реакции на оланзапина, но дали централно медираните му съдови ефекти или периферното адренергично повлияване преобладава, остава все още обект на дискусии. Нашето изследване подкрепя и двете тези, тъй като клонидинът е медикамент с предимно централен механизъм на действие, а оланзапинът от своя страна повлиява както централната, така и периферната адренергична медиация със своя α_{2C} антагонизъм.



Фигура 16. Кардиоваскуларни ефекти върху сърдечната честота на двата атипични антипсихотика арипипразол и оланзапин след субхронично приложение при модел на ретроградна амнезия.

* $p < 0.05$ спрямо групата, третирана с физ. р-р и клонидин.

При другия изследван от нас показател – сърдечната честота (HR), се установиха противоположни резултати: само групата животни третирана с арипипразол 1.5 mg/kg и клонидин успя достоверно да понижи броя удари в минута спрямо групата третирана с чист модел, докато при групата на която прилагаме оланзапин 0.5 mg/kg и модел не се установиха статистически достоверни разлики (Фиг. 16).

И при този модел на амнезия отново бе регистрирано забавяне на HR при групата третирана с модел и арипипразол, което предполага, че при определени обстоятелства коадминистрирането на арипипразол с медикаменти повлияващи от една страна ГАМК-ергичната невромедиация, а от друга – адренергичната медиация може да има неблагоприятни брадикардични ефекти върху сърдечния ритъм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установените от нас експериментални данни можем да обобщим в две главни направления: 1/ сравнително изследване на атипичните антипсихотици оланзапин и арипипразол върху процесите на обучение и памет при интактни плъхове и такива с експериментални модели на психостимулация и модели на амнезия и 2/ сравнително изследване на кардиоваскуларните ефекти на двата антипсихотика върху интактни плъхове, такива с модел на психостимулация и модели на амнезия.

Оланзапин и арипипразол дозо-зависимо потиснаха активните процеси на обучение и памет при интактни плъхове във всички използвани от нас дози. И двата антипсихотика обаче повлияха положително пасивните процеси, като по-силно проявен ефект отчетохме при арипипразола.

Сравнителният анализ на двата медикамента върху модела на директна психостимулация, показва, че влиянието на оланзапина върху обучението и паметта не е подобно на това на арипипразола, и се различава в положителна насока от ефектите на арипипразол. От друга страна установихме невропротективен ефект на оланзапин и при двата модела на амнезия, като медикаментът възстанови напълно дългосрочната памет и съхрани паметовите процеси благоприятно за разлика от арипипразола, който повлия негативно дълготрайната памет. Тези данни ни позволяват да заключим, че оланзапинът може да бъде ефективно прокогнитивно средство в комбинираната с бензодиазепини антипсихотична терапия. В допълнение бихме казали, че и двата антипсихотика понижиха значително двигателната активност при експеримента с модел на индиректна психостимулация, което от своя страна ни дава основание да препоръчаме използването на двата антипсихотика като средства за овладяване на повишена психомоторна активност при злоупотреба с индиректни психостимуланти.

Немалко на брой експериментални и клинични изследвания от последните години установяват противоречиви промени в хемодинамичните показатели при остър прием на антипсихотични средства. Ето защо ние направихме сравнителен анализ на сърдечно-съдовите ефекти на арипипразол и оланзапин в субхронично приложение. За първи път установихме, че двата антипсихотика арипипразол и оланзапин при многократно

приложение понижават кръвното налягане при експериментален модел на индиректна психостимулация. Това от своя страна налага обобщението, че оланзапинът може да бъде ефективно използвано средство при овладяването на хемодинамичния дисбаланс при интоксикации с психостимуланти. Отчетохме, че при модел на антероградна амнезия, само оланзапинът повлиява кръвното налягане, а арипипразолът понижи сърдечната честота. При изследвания модел с ретроградна амнезия, установихме отново понижаване на кръвното налягане от оланзапина и понижаване на сърдечната честота от оланзапина.

В заключение бихме могли да кажем, че цялостната представа за изучаваните с помощта на фармакологични средства невробиологични основи на когнитивните дефицити и на възможностите за тяхното контролирано изменение би се получило, когато поведенческите психофармакологични изследвания на всяка стъпка от тяхното провеждане се съпоставят със задълбочен физиологичен анализ.

ИЗВОДИ

Направеното обсъждане на получените резултати дава основание за формулиране на следните изводи:

1. Оланзапин и арипипразол не подобряват процесите на обучение и памет върху интактни плъхове при теста за активно избягване, вероятно поради потискащия им ефект върху локомоторната активност. При теста за пасивно избягване арипипразолът подобрява паметта, докато оланзапинът подобрява само обучението. Двата антипсихотика ускоряват сърдечната честота.
2. Върху модел на директна психостимулация с апоморфин и двата антипсихотика оланзапин и арипипразол не показаха подобряващ ефект върху процесите на обучение и памет при теста за активно избягване, докато при теста за пасивно избягване атипичният антипсихотик оланзапин показва по-добър ефект върху паметта, в сравнение с арипипразола.
3. Арипипразол и оланзапин не показаха ефект върху процесите на обучение и запаметяване върху модел на индиректна психостимулация на плъхове при теста за активно избягване, докато при теста за пасивно избягване атипичния антипсихотик оланзапин подобри запаметяването в сравнение с арипипразола.
4. Сравнителното изследване на ефектите на двата антипсихотика оланзапин и арипипразол върху модел на антероградна амнезия при теста за активно избягване показва, че оланзапинът в по-голяма степен подобрява обучението и запаметяването спрямо арипипразола, докато при теста за пасивно избягване само арипипразолът прояви влошаващ ефект върху процесите на обучение и памет.
5. Сравнителното изследване на ефектите на двата антипсихотика оланзапин и арипипразол върху модел на ретроградна амнезия при теста за активно избягване показва негативен ефект върху обучението и запаметяването, а при теста за пасивно

избягване арипипразолът показва известен благоприятен ефект върху обучението и паметта, докато оланзапинът подобрява само паметта.

6. Върху модел на индиректна психостимулация двата атипични антипсихотика понижават кръвното налягане.
7. Върху модели на амнезия на плъхове, атипичният антипсихотик оланзапин понижава кръвното налягане, докато арипипразолът понижава сърдечната честота.

НАУЧНИ ПРИНОСИ

1. С предимно теоретичен характер:

1.1. Установен е ефекта на арипипразол и оланзапин върху процесите на обучение и памет на интактни плъхове с прилагане на тестове за активно и пасивно обучение и върху артериалното кръвно налягане и сърдечната честота.

1.2. За първи път е установен ефекта на арипипразол и оланзапин върху процесите на обучение и памет на плъхове с модели на директна и индиректна психостимулация.

1.3. За първи път е установен ефекта на арипипразол и оланзапин върху процесите на обучение и памет на плъхове с модели на антероградна и ретроградна амнезия.

2. С предимно приложен характер:

2.1. Арипипразол и оланзапин ускоряват сърдечната честота и не променят съществено артериалното кръвно налягане върху интактни животни, което би ги направило удобни за прилагане в клинични условия на психиатрични пациенти с хипертония и брадикардия.

2.2. За първи път е установено, че моделите на директна и индиректна психостимулация са подходящи за изследване механизма на действие на атипичните антипсихотици върху когнитивните функции.

2.3. За първи път е установено, че моделите с антероградна и ретроградна амнезия са удобни за изследване ефектите на атипичните антипсихотици върху когнитивните функции.

2.4. Установеният подобряващ обучението и паметта ефект на оланзапина на фона на бензодиазепин-индуцирана антероградна амнезия би могъл да бъде полезен за клиничната практика, тъй като той се комбинира с бензодиазепини при лечението на психозите.

ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ

НА Д-Р МАРИЯН КРАСИМИРОВ ТОПОЛОВ
КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕНА ТОКСИКОЛОГИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ

I. Участия в научни конгреси и конференции

1. **Тополов М**, Delev D. (2012). Aripiprazole's efficacy in preventing cognitive disturbances in psychoses – review. Anniversary 10th International medical scientific conference for students and young doctors 17-20 october Medical University Pleven, Bulgaria. Abstract P.22 in The Abstract Book of International medical scientific conference for students and young doctors p. 133
2. **Тополов М**, Гетова Д. (2013). Ефекти на два атипични невролептика върху паметта на плъхове Научна сесия на съюза на учените в България – Пловдив, Серия Г. Медицина, Фармация и Дентална медицина, 30-31 X, Пловдив
3. **Тополов М**, Гетова Д. (2014). Фармакотерапевтични стратегии при лечението на посттравматичното стресово разстройство. Наука и Младост, Дни на Медицинската Наука, 10-12 април, МУ - Пловдив
4. **Тополов М**, Гетова Д, (2014). Оланзапин, арипипразол и допаминергична невротрансмисия. Първа национална конференция на Научно Дружество по Невропсихофармакология и Невронауки, 14-16 ноември, София
5. Stefanova I, Prisadova N, **Тополов М**, Getova D, Badakov H, Kristev A. (2015). Effects of aripiprazole on cholinergic neurotransmission in gastric smooth muscles. 23rd European congress of psychiatry 28-31 march, Vienna, Austria

6. **Topolov M**, Getova D. (2015). Effects of atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine on a model of clonidine retrograde amnesia. Jubilee session 70th Anniversary of MU-Plovdiv, May 18-20, abstract BP6, published in: Folia Medica 57 (suppl): 1; p-71

7. **Topolov M**, Hadjieva M, Nikolova J, Getova D. (2015). Cardiovascular effects of the two atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine chronically applied on retrograde amnesia model. XI National congress of the Bulgarian Society of Physiological Sciences, MU-Plovdiv, October 9-11, abstract No. 12 in I Poster Session , published in: Folia Medica 57 (suppl): 3, p-30-31.

8. **Тополов М**, Гетова Д. (2016). Ефекти на арипипразол и оланзапин върху пасивно обучение и памет при експериментален модел на индиректна психостимулация с метилфенидат. Наука и Младост, Дни на Медицинската Наука, 12-14 май, МУ - Пловдив.

9. Гетова Д, **Тополов М**, Николова Ю, Хаджиева М. (2016). Изследване ефектите и механизмите на действие върху допаминергичната система на атипичните антипсихотици арипипразол и оланзапин. Наука и Младост, Дни на Медицинската Наука – проектна сесия, 12-14 май, МУ - Пловдив

II. Публикувани разширени резюмета с импакт фактор

1. **Topolov M**, Getova D. Study of the effects of atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine on learning and memory in naïve rats. 26th ECNP congress, 5-9 october 2013, Barcelona, Spain. Abstract P.1g010 in The Journal of European neuropsychopharmacology **IF 4.595. 2013**; 23(S2):S194. ISSN 0924-977X

2. **Topolov M**, Getova D. Study of the effects of atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine on learning and memory in naïve rats and rats with apomorphine-induced behavior. ECNP Workshop for Junior Scientists, 6-9 March 2014, Nice, France. Abstract P.2.014 in The Journal of European neuropsychopharmacology **IF 4.595. 2014**; 24(S1):S42. ISSN 0924-977X

3. **Topolov M**, Dzenis K, Getova D. Effects of atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine on learning and memory on active avoidance test in rats with tryptamine-induced behavior. 27th ECNP congress, 18-21 october 2014, Berlin, Germany. Abstract P.1g015 in The Journal of European neuropsychopharmacology **IF 5.395**. **2014**; 24(S2): S210. ISSN 0924-977X

II. Публикувани статии и научни съобщения

1. **Тополов М**, Гетова Д. Ефекти на два атипични невролептика върху паметта на плъхове. Научни трудове на съюза на учените в България – Пловдив, Серия Г. Медицина, Фармация и Дентална Медицина. **2014**; 15:170-3 ISSN 1311-9427

2. **Topolov M**, Getova D. Cognitive impairment in schizophrenia, neurotransmitters and the new atypical neuroleptic aripiprazole. Folia Medica **2016**; 58(1):12-8; ISSN 0204-8043; DOI: 10.1515/folmed-2016-0001

3. **Тополов М**. Гетова Д. Ефекти на арипипразол и оланзапин върху пасивно обучение и памет при експериментален модел на индиректна психостимулация с метилфенидат. Сборник научни съобщения от конкурсна сесия „Наука и Младост“ 2016; 36-42. ISSN 1314-9229.

4. **Topolov M**, Getova D. Effects of aripiprazole and olanzapine on active avoidance learning and memory in an experimental model of indirect psychostimulation. Indian J. Pharmacol. **IF 0.599**. 2016; ISSN 0253-7613 (submitted).

SUMMARY

The evolution of various pharmacological therapies for psychoses has given rise to several pharmacological models for the neuroreceptor targets of antipsychotics. The potent antihallucinogenic effect of conventional antipsychotics could worsen cognitive symptoms in patients with psychoses and may even aggravate cognitive and memory deficits.

Although there has been an appreciable evolution in the therapy of psychoses in the last twenty-five years, cognitive disturbances still persist in spite of antipsychotic treatment. The cognitive decay disrupts the ability of clinically diagnosed patients with psychoses, mainly schizophrenia, to learn and to memorize skills that are useful for relationships. Moreover, cognitive deficiency is often considered to be crucial for further rehabilitation.

The introduction of the second-generation or atypical antipsychotics in experimental and clinical practice was a major advance in the complex pharmacotherapy of psychoses. In atypical antipsychotics there are big differences in their effects on cognitive functions. On other hand application of second generation atypical antipsychotic in clinical practice could be risky because of the appearance of undesired metabolic and cardiovascular effects as orthostatic hypotension and arrhythmias.

Olanzapine is a second generation antipsychotic with a proven clinical efficacy. It has a higher antagonism affinity for 5HT_{2A} and 5HT_{2C} serotonin receptors than dopamine D₂ and D₁ receptors which is not so strong and a potent antagonist of muscarinic receptors. Trials show that olanzapine taken chronically improves both negative and cognitive symptoms compared to some conventional antipsychotics.

Aripiprazole is a new, atypical antipsychotic with a unique mechanism of action, which may have positive effects on cognitive functions. Aripiprazole's dopamine D₂ and serotonin 5HT_{1A} receptor partial agonist activities have been postulated to confer clinical efficacy. Experimental studies show that he does not impair working memory in rats and that it is due to its overall profile of well tolerated medication.

The overview of both the atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine, used in the treatment of many psychiatric disorders suggests that chronicle intake of these drugs may affect the cognition. Moreover, available experimental and clinical data shows that research in detailed mechanisms of action of these drugs on appropriate experimental models still remains.

Aim of this study was to assess the impact of the atypical antipsychotics aripiprazole and olanzapine on behavioral functions with particular emphasis on memory after multiple dosing on native rats and on four challenged experimental models of impaired memory functions: model of direct psychostimulation with apomorphine, model of indirect psychostimulation with methylphenidate, model of anterograde amnesia with midazolam and a model of retrograde amnesia with clonidine.

Behavioral reactions were assessed by active and passive avoidance tests with negative reinforcement. The following parameters were observed: number of avoidances, number of escapes from foot shock, number of inter-trial crossings for active tests or latency time for passive tests. We also established some haemodynamic parameters of the antipsychotics such as systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure, mean arterial blood pressure and heart rate.

The held experimental research showed that the models of psychostimulation and amnesia are appropriate for examination of psychotropic drugs' effects on cognition.

Our data permitted the suggestion that antipsychotic drugs aripiprazole and olanzapine impaired learning and memory in active avoidance test on native rats, most probably because of inhibition of locomotor functions. In a model of direct psychostimulation with apomorphine only olanzapine improved passive learning and memory. The same result we have found in the model of indirect psychostimulation with methylphenidate. Our further comparative analysis of olanzapine and aripiprazole in the two models of anterograde and retrograde amnesia also showed more beneficial overall effects on cognition for the animals that were subchronically treated with olanzapine.

The results of the current experimental study showed that subchronic application of aripiprazole and olanzapine in native rats could decrease blood pressure. Same effects were observed also in a model of indirect psychostimulation. In both models of amnesia only olanzapine decreased the blood pressure, whilst aripiprazole decreased only the heart rate.

In conclusion, we can summarize, that our data presented in the study has clarified some aspects of neurocognitive impairment in the long treatment with antipsychotic drugs. This data will contribute to determining the potential benefits of atypical antipsychotics on working memory and training processes in clinical practice.