

# TÁC ĐỘNG CẢI THIỆN SỰ SUY GIẢM TRÍ NHỚ SINH LÝ CỦA NL 197 TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Nguyễn Thị Lan Anh\*, Võ Phùng Nguyễn\*

## TÓM TẮT

**Mở đầu:** Ngày nay, giới y học trên thế giới ngày càng quan tâm đến sức khỏe con người, đặc biệt ở người cao tuổi. Tuổi tác càng cao càng ảnh hưởng xấu đến các chức năng sinh lý của cơ thể, trong đó có sự suy giảm trí nhớ sinh lý.

**Mục tiêu:** Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá ảnh hưởng của độ tuổi trên khả năng học hỏi và 3 loại trí nhớ hình ảnh, mùi, và không gian ở chuột nhắt. Khảo sát tác động của NL 197 trên khả năng học hỏi và trí nhớ sinh lý của chuột ở các độ tuổi.

**Phương pháp:** Ba loại trí nhớ hình ảnh, mùi và không gian được khảo sát trên chuột nhắt các độ tuổi 2, 6, 9 và 12 tháng và được so sánh đánh giá sự suy giảm trí nhớ, khả năng học hỏi theo thời gian. Mô hình nhận diện vật thể (object recognition test), nhận diện mùi (olfactory recognition test) và không gian (spatial water maze test) được sử dụng trong nghiên cứu.

**Kết quả:** Các kết quả cho thấy các loại trí nhớ chuột thay đổi theo độ tuổi, độ tuổi chuột càng cao, các loại trí nhớ càng dễ dàng bị suy giảm. Khả năng suy giảm trí nhớ theo độ tuổi cũng tùy thuộc vào từng loại trí nhớ. Chuột có khả năng học hỏi tốt trên mô hình trí nhớ nhận diện không gian và kém hơn lần lượt trên các mô hình trí nhớ nhận diện mùi và hình ảnh. Để khảo sát sự suy giảm trí nhớ sinh lý, cần sử dụng chuột từ 12 tháng tuổi trở lên cho trí nhớ không gian, từ 9 tháng trở lên cho trí nhớ nhận diện mùi, và từ 6 tháng trở lên cho trí nhớ nhận diện hình ảnh. NL 197 đã cải thiện khả năng học hỏi, ghi nhớ của chuột bị suy giảm theo độ tuổi. Tác động này không khác tác động của galantamine 5 mg/kg dùng uống, một chất ức chế acetylcholinesterase.

**Kết luận:** Độ tuổi có ảnh hưởng khác nhau đến các loại trí nhớ của chuột. NL 197 có thể được sử dụng để cải thiện tình trạng suy giảm khả năng học hỏi và trí nhớ sinh lý.

**Từ khóa:** trí nhớ nhận diện vật thể, trí nhớ mùi, trí nhớ xã hội, đồ hình nước, trí nhớ không gian.

## ABSTRACT

### THE IMPROVEMENT EFFECT OF NL 197 ON PHYSIOLOGICAL DECLINE IN WHITE MOUSE'S MEMORY

Nguyen Thi Lan Anh, Vo Phung Nguyen

\* Y Hoc TP. Ho Chi Minh \* Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 86 – 92

**Background:** Nowadays, the international medicine pay more intention to human's health, especially the elder. The older we are, the more bad effects happen to our body's physiological functions, and one of these effects is physiological memory decline.

**Objectives:** In this study, we evaluated the influence of age on three types of memory: visual, olfactory and spatial memory in mice. The effect of NL-197 on declined physiological memory of mice was evaluated.

**Methods:** Object recognition test, olfactory recognition test and spatial water maze test were used to evaluate the decline of physiological memory in mice at the age of 2, 6, 9 and 12 month old. The effect of NL 197 on mice at the different ages also was investigated.

\* Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Địa chỉ liên hệ: DS. Nguyễn Thị Lan Anh

ĐT: 0128 516 2309

Email: [nguyenlananh86@yahoo.com](mailto:nguyenlananh86@yahoo.com)

**Results:** The results showed that in mice, the types of memory changed with age: the older the mice was, the more easily the memory declined. The probability of age-related memory decline also depended on the memory type. Spatial memory, which was consolidated in water maze test, is more persistent than visual and olfactory memory were formed in object recognition test and olfactory recognition test and social memory test in mice, respectively. To investigate the physiological decline in memory, we should use 12-month-old mice or older ones for spatial memory, 9-month-old or more for olfactory memory, and 6-month-old or more for visual memory. NL 197 had improved effectively the capacity of mice on learning and memory declined at the different ages. This effect is not significant different with the effect of galantamine 5 mg/kg, PO, an acetylcholinesterase inhibitor, which is used in treatment of Alzheimer disease.

**Conclusions:** Aging has significant influence on capacity of learning and physiological memory of mice. NL 197 could be used to alter the decline in physiological memory of mice.

**Keywords:** object recognition memory, olfactory memory, social memory, water maze, spatial memory.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay số lượng người cao tuổi trên thế giới ngày càng gia tăng nhờ sự phát triển của khoa học kỹ thuật cũng như sự tiến bộ của y học và các dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Tuổi tác càng cao, các chức năng sinh lý của con người càng bị giảm sút, và đặc biệt tuổi già thường đi đôi với các chứng suy giảm trí nhớ sinh lý nên đã gây không ít khó khăn trong sinh hoạt và cuộc sống của nhiều người. NL-197 là một dẫn chất thuộc nhóm 4(3H)-quinazolinon đã được chứng minh có tác động cải thiện khả năng học hỏi – trí nhớ của chuột nhắt bị suy giảm do scopolamine(5). Trong khuôn khổ đề tài này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của tuổi tác lên 03 loại trí nhớ: hình ảnh, mùi, và không gian trên chuột ở các độ tuổi khác nhau nhằm xác định các mô hình đánh giá sự suy giảm trí nhớ sinh lý, và áp dụng các mô hình khảo sát tác động của NL 197 trên sự suy giảm trí nhớ sinh lý ở chuột.

## ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss albino* khỏe mạnh, ở các độ tuổi 2; 6; 9 và 12 tháng do Viện vaccin và sinh phẩm y tế Nha Trang cung cấp. Chuột được nuôi ổn định thành nhóm 6 chuột trong một hộp nhựa trắng trong, có kích thước 28 x 30 x 15 (rộng x dài x cao) (cm), một tuần trước khi thử nghiệm trong môi trường chu trình 12 giờ sáng tối (7:00 – 19:00), nhiệt độ phòng  $27 \pm 1^\circ\text{C}$ . Chuột non có độ tuổi 18-21

ngày được sử dụng như là yếu tố kích thích sự học hỏi mùi trong các thử nghiệm trí nhớ mùi. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện trong khoảng thời gian từ 9 đến 15 giờ mỗi ngày.

### Dụng cụ thử nghiệm

Hộp nhựa kích thước 28x30x15 (cm). Bên trên được đặt đèn chiếu sáng có thể điều chỉnh cường độ. Camera ghi hình nối với máy tính.

Vật thể khảo sát: cho chuột nhận diện vật thể được làm bằng inox có hình khối lập phương (1 x 1 cm) hay hình trụ ( $\Phi$  1cm) có chiều cao 1,5 cm, màu trắng.

Bể chứa nước hình tròn bằng inox, đường kính 1,5 m, chiều cao 80 cm, được dán giấy đen ở mặt trong, bốn điểm được phân bố với khoảng cách bằng nhau dọc theo chu vi của bể được dùng như những vị trí khởi đầu. Bể được chia thành bốn phần bằng nhau (Đông Bắc, Đông Nam, Tây Bắc, Tây Nam) và một chân đế nhỏ (cao 25 cm) được đặt vào chính giữa của một trong những phần tư này (Đông Bắc). Vị trí đặt của chân đế được cố định trong suốt thời gian thử nghiệm. Xung quanh bể nước được bố trí 3 hình khác nhau để định hướng không gian.

### Tiến hành

#### *Thử nghiệm trí nhớ hình ảnh: mô hình nhận diện vật thể*

Thử nghiệm được thực hiện như đã mô tả trong nghiên cứu trước đây(5). Một ngày trước thử nghiệm, mỗi chuột được cho khám phá môi trường sẽ thử nghiệm trong 10 phút (không có

vật khảo sát). Cường độ ánh sáng thử nghiệm là  $100 \pm 5$  lux.

Thử nghiệm gồm hai giai đoạn T1 và T2, mỗi thử nghiệm kéo dài 10 phút. Trong giai đoạn đầu (T1), chuột được cho khảo sát hai vật thể giống nhau, được đặt đối xứng vào trong hộp nhựa thử nghiệm, cách cạnh ngắn và cạnh dài của hộp nhựa lần lượt là 6 cm và 8 cm. Sau các khoảng thời gian 1; 2 hoặc 3 giờ, quá trình trên được lặp lại (T2) nhưng một trong hai vật thử nghiệm đã quen thuộc trong giai đoạn T1 được thay thế bằng một vật thể lạ. Cần tránh ảnh hưởng của mùi trong thử nghiệm trí nhớ nhận diện hình ảnh. Vì vậy, vật khảo sát được làm sạch sau mỗi thử nghiệm. Hộp nhựa được rửa sạch bằng xà phòng và lau khô sau mỗi thử nghiệm.

Tổng thời gian chuột khám phá từng vật thể trong mỗi giai đoạn được ghi nhận và phân tích. Khả năng ghi nhớ và phân biệt vật khảo sát thân quen và vật khảo sát lạ của chuột được tính bằng cách so sánh hai thời gian trong giai đoạn thử nghiệm thứ hai là thời gian chuột khám phá vật lạ (N) và khám phá vật quen (F). Tỷ số khám phá vật lạ và quen được tính theo công thức:  $E = N/F$ .

### **Thử nghiệm trí nhớ mùi(1; 2)**

Thử nghiệm bao gồm hai giai đoạn cách nhau 3; 6; hoặc 24 giờ. Ban đầu, chuột trưởng thành 6 và 9 tháng tuổi được đặt vào trong hộp nhựa 30 phút để làm quen với môi trường mới, cường độ ánh sáng thử nghiệm là  $50 \pm 5$  lux. Sau đó, chuột non với các độ tuổi 18-21 ngày hoặc 25-30 ngày được đặt vào trong hộp nhựa cho tiếp xúc với chuột trưởng thành trong 5 phút. Sau các khoảng thời gian lần lượt là 3 giờ, 6 giờ, 24 giờ, quá trình trên được lặp lại lần thứ hai. Tổng thời gian chuột trưởng thành khám phá chuột non kích thích được ghi nhận. Hành vi khám phá của chuột được xác định khi chuột trưởng thành hướng tới gần chuột non kích thích với mũi cách chuột non trong khoảng 1 cm hoặc tiếp xúc trực tiếp trong khi đánh hơi, đi theo sau, sục sạo, chải chuốt lông hoặc xem xét kiểm tra bề mặt kể cả đuôi của chuột non.

### **Thử nghiệm trí nhớ không gian(3; 4)**

Chuột thử nghiệm được huấn luyện trong vòng 7 ngày, cường độ ánh sáng của môi trường thử nghiệm là 30 lux. Ngày thứ 1 là thử nghiệm chuột bơi tự do làm quen với bể nước không có chân đế trong 60 giây. Trong 5 ngày tiếp theo, mỗi ngày gồm hai thử nghiệm cách nhau 20 phút để tìm chân đế được đặt dưới bề mặt nước, mỗi thử nghiệm kéo dài 120 giây. Sau khi kết thúc mỗi thử nghiệm, chuột được lau khô bằng khăn vải mềm, đặt vào keo thủy tinh và được sưởi ấm bằng đèn chiếu tia hồng ngoại trong thời gian 20 phút. Thử nghiệm kết thúc khi chuột đến được chân đế, khi đó cho phép chúng ở trên chân đế trong 10 giây để ghi nhớ những định hướng xung quanh. Trong suốt quá trình huấn luyện, nếu kết thúc 120 giây mà chuột không tìm thấy chân đế thì hướng dẫn chuột tìm đến chân đế bằng cách đặt ngón tay lên trên chân đế và cho phép chuột đứng đó trong 10 giây để quan sát xung quanh trước khi đưa chuột ra khỏi bể nước. Ngày thứ 7, tiến hành thử nghiệm chứng minh (Probe Test). Trong thử nghiệm này, chân đế được lấy đi khỏi bể nước và chuột được cho phép bơi tự do trong bể nước trong vòng 60 giây.

Tiền thời chuột đến được chân đế trong mỗi thử nghiệm được ghi hình và xem lại trong suốt 5 ngày thử nghiệm. Tiền thời đến được chân đế được so sánh giữa các ngày với nhau. Vào ngày thứ 7, tính phần trăm thời gian chuột trải qua phần tư Đông Bắc (phần tư chứa chân đế trước đó). Nếu chuột vẫn còn trí nhớ sinh lý, tiền thời chuột đến được chân đế sẽ giảm dần giữa các ngày và chuột dành nhiều thời gian để bơi trong phần tư chứa chân đế hơn các phần tư còn lại.

### **Phân tích thống kê dữ liệu**

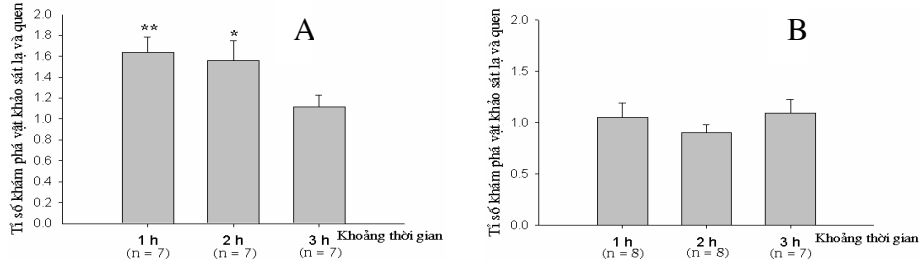
Dữ liệu được trình bày ở dạng số trung bình  $\pm$  sai số chuẩn của số trung bình. Sự khác biệt giữa các nhóm được phân tích bằng phương pháp Kruskal – Wallis sau đó là Mann-Whitney-U test với phần mềm Minitab

14.0.  $p < 0,05$  được cho là khác nhau có ý nghĩa thống kê.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### Trí nhớ hình ảnh

#### Ảnh hưởng của độ tuổi lên khoảng cách thời gian giữa hai lần khám phá vật thể



**Hình 1.** Tỉ số khám phá vật khảo sát lạ và quen trên chuột 6 (A) và 9 tháng tuổi (B) ở thử nghiệm trí nhớ hình ảnh với các khoảng thời gian lần lượt là 1, 2, và 3 giờ. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  so với nhóm chuột 6 tháng ở khoảng thời gian 3 giờ

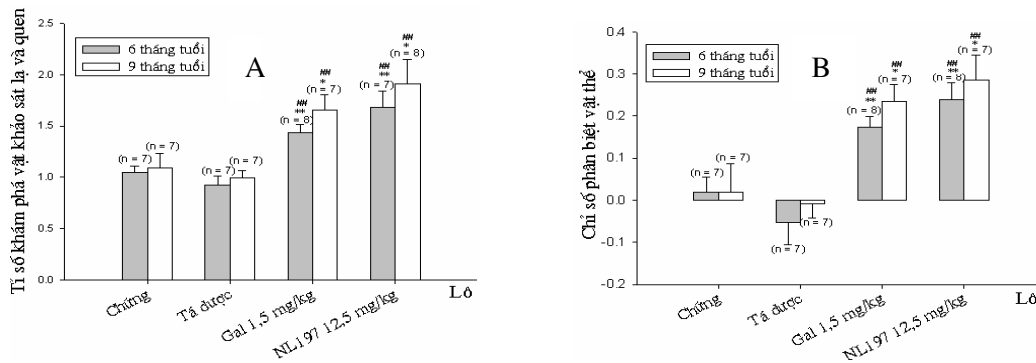
Với các khoảng cách thời gian giữa hai lần thử nghiệm là 1 và 2 giờ, chuột 6 tháng tuổi vẫn còn duy trì trí nhớ sinh lý hình ảnh. Tỉ số khám phá vật lạ và quen của cả hai lô này đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chuột có khoảng cách thời gian giữa hai lần thử nghiệm là 3 giờ ( $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ ).

Với các khoảng thời gian giữa hai lần thử nghiệm là 1; 2; và 3 giờ, chuột 9 tháng tuổi đều

không duy trì trí nhớ sinh lý (khoảng tin cậy 95%). Như vậy, chuột 9 tháng dễ bị mất trí nhớ hình ảnh và có xu hướng giảm khám phá vật thể hơn so với chuột 6 tháng tuổi.

Từ đó, chúng tôi lựa chọn khoảng cách thời gian giữa hai lần thử nghiệm là 3 giờ để khảo sát sự cải thiện trí nhớ sinh lý hình ảnh bị suy giảm của chất thử nghiệm NL 197 trên chuột ở cả hai độ tuổi trên.

#### Tác động của NL 197 lên sự suy giảm trí nhớ sinh lý hình ảnh



**Hình 2.** Tác động của galantamine 1,5 mg/kg, PO, NL 197 12,5 mg/kg, PO lên tỉ số khám phá (A) và chỉ số phân biệt (B) trong thử nghiệm nhận diện vật thể ở chuột 6 và 9 tháng tuổi, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  so với nhóm chứng, ##  $p < 0,01$  so với nhóm uống tá dược trên từng độ tuổi chuột

Tỉ số khám phá và chỉ số phân biệt vật thể ở lô chứng và lô tá dược khác nhau không có ý nghĩa thống kê, trong khi lô sử dụng galantamine và NL 197 tăng có ý nghĩa thống kê

so với lô chứng và tá dược.

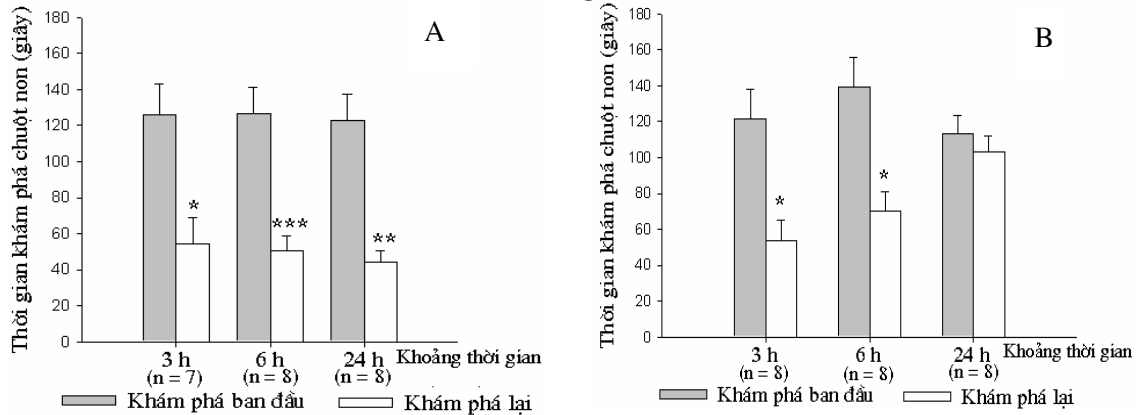
Như vậy: tá dược dùng để pha NL 197 không có tác động cải thiện trí nhớ sinh lý hình ảnh trên chuột 6 tháng tuổi và 9 tháng tuổi.

Thuốc đối chiếu galantamine 1,5 mg/kg và chất thử nghiệm NL 197 đều có tác động cải thiện trí nhớ sinh lý hình ảnh bị suy giảm do tuổi tác trên cả hai độ tuổi chuột khảo sát (khoảng tin cậy 95%).

NL 197 và galantamine mặc dù có làm tăng tỉ số khám phá vật lạ và quen và chỉ số phân biệt

### Trí nhớ mùi

#### Ảnh hưởng của độ tuổi lên khoảng cách thời gian giữa hai lần khám phá chuột non



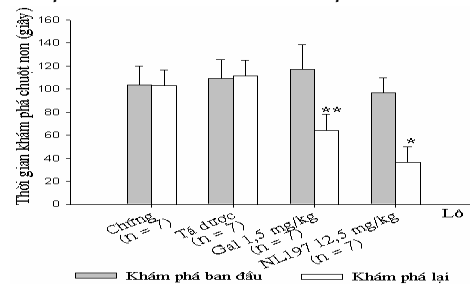
**Hình 3.** Ảnh hưởng của khoảng thời gian giữa hai lần khám phá trên thời gian khám phá chuột non của chuột 6 (A) và 9 tháng tuổi (B). \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  so với lần khám phá ban đầu

Với các khoảng cách thời gian giữa hai lần khám phá chuột non lần lượt là 3; 6 giờ, chuột 6 và 9 tháng tuổi vẫn còn khả năng ghi nhớ mùi chuột non kích thích. Khoảng thời gian giữa hai lần khám phá là 24 giờ, chuột 9 tháng tuổi bị suy giảm trí nhớ sinh lý đối với mùi chuột non kích thích trong khi chuột 6 tháng tuổi vẫn còn khả năng này. Do đó, chuột 9 tháng tuổi dễ dàng bị suy giảm trí nhớ sinh lý mùi hơn so với chuột 6 tháng tuổi.

Trong mô hình này, chúng tôi chỉ có thể khảo sát sự cải thiện trí nhớ sinh lý mùi của chất thử nghiệm NL 197 trên độ tuổi 9 tháng.

#### Tác động của NL 197 lên sự suy giảm trí nhớ sinh lý mùi

vật thể của lô chuột 9 tháng tuổi so với chuột 6 tháng tuổi nhưng không có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%. Như vậy, tác dụng cải thiện trí nhớ hình ảnh bị suy giảm do tuổi tác của NL 197 và galantamine ở liều khảo sát trên chuột 6 và 9 tháng tuổi tương đương nhau.



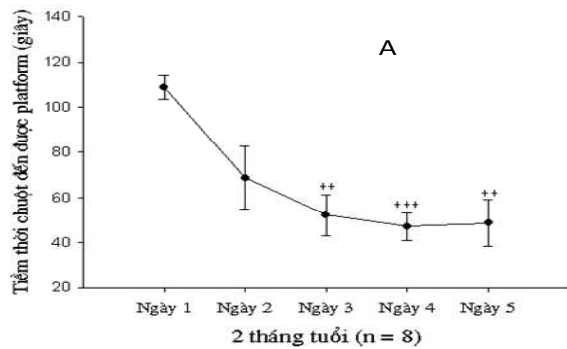
**Hình 4.** Ảnh hưởng của galantamine 1,5 mg/kg, PO và NL 197 12,5 mg/kg, PO trên thời gian khám phá chuột non của chuột 9 tháng tuổi trong mô hình trí nhớ mùi \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  so với lần khám phá ban đầu

Thời gian khám phá chuột non giữa hai lần khám phá ở lô chứng và lô tá dược khác nhau không có ý nghĩa thống kê, trong khi ở lô sử dụng galantamine và NL 197, thời gian khám phá lại giảm có ý nghĩa thống kê so với lần khám phá ban đầu.

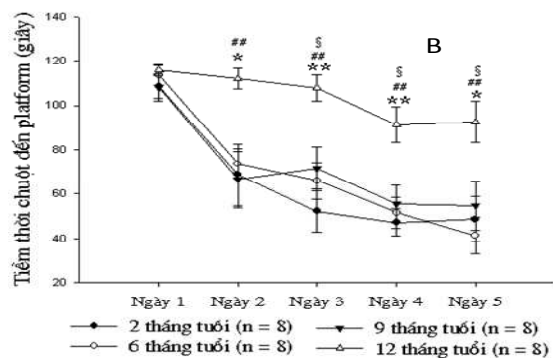
Như vậy: tá dược dùng để pha NL 197 không có tác động cải thiện trí nhớ sinh lý mùi trên chuột 9 tháng tuổi.

Thuốc đối chiếu galantamine 1,5 mg/kg và chất thử nghiệm NL 197 đều có tác động cải

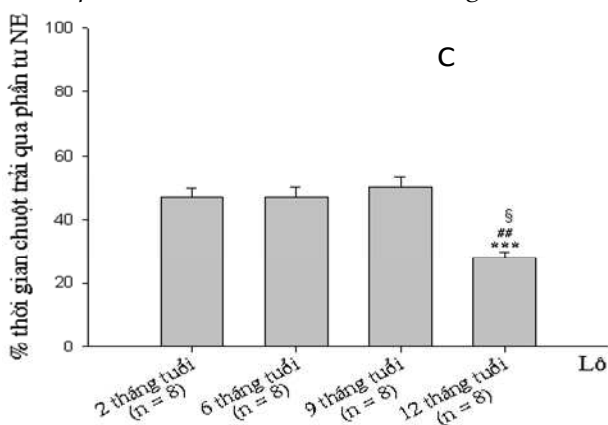
### Mô hình trí nhớ không gian



thiện trí nhớ sinh lý mùi bị suy giảm do tuổi tác trên chuột 9 tháng tuổi (khoảng tin cậy 95%).



**Hình 5.** Ảnh hưởng của tuổi tác lên tiềm thời chuột bơi đến chân đế trong 5 ngày thử nghiệm huấn luyện, chuột 02 tháng tuổi (A) và chuột ở các độ tuổi khác nhau (B), ++  $p < 0,01$ , +++  $p < 0,001$  so với ngày 1 của nhóm chuột 2 tháng tuổi, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  so với nhóm chuột 2 tháng tuổi, ##  $p < 0,01$  so với nhóm chuột 6 tháng tuổi, §  $p < 0,05$  so với nhóm chuột 9 tháng tuổi tại cùng thời điểm



**Hình 6.** Ảnh hưởng của tuổi tác lên % thời gian chuột trải qua phần tư Đông Bắc không có chân đế trong ngày thử nghiệm cuối cùng. \*\*\*  $p < 0,001$  so với các nhóm chuột 2 tháng tuổi, ##  $p < 0,01$  so với nhóm chuột 6 tháng tuổi, §  $p < 0,01$  so với nhóm chuột 9 tháng tuổi

Đối với nhóm chuột 2 tháng tuổi, tiềm thời chuột bơi đến chân đế trong ngày 2 tuy giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê so với ngày 1. Trong các ngày 3; 4; và 5, tiềm thời chuột bơi đến chân đế giảm có ý nghĩa thống kê so với ngày 1 ( $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ ). Như vậy, chuột 2

tháng tuổi có khả năng ghi nhớ vị trí đặt chân đế trong mô hình trí nhớ không gian.

Tiềm thời đến chân đế giữa các ngày thử nghiệm và phần trăm thời gian trải qua phần tư chứa chân đế của các nhóm chuột 2; 6; và 9 tháng tuổi khác nhau không có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%, trong khi chuột 12 tháng tuổi có tiềm thời chuột đến chân đế khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa các ngày thử nghiệm và phần trăm thời gian trải qua phần tư chứa chân đế trong ngày thử nghiệm cuối cùng giảm có ý nghĩa thống kê so với các nhóm chuột còn lại. Như vậy, chuột 2; 6; và 9 tháng tuổi có khả năng ghi nhớ định hướng không gian, trong khi với độ tuổi 12 tháng, chuột nhất bị suy giảm trí nhớ định hướng không gian so với các nhóm tuổi khác.

### KẾT LUẬN VÀ BÀN LUẬN

Trên chuột nhắt trắng, độ vững chắc của các loại trí nhớ trên chuột sẽ suy giảm dần theo thứ tự: hình ảnh – mùi – không gian. Độ tuổi chuột càng cao, các loại trí nhớ càng dễ bị mất đi do tuổi tác.

Do đó, nếu muốn khảo sát về sự cải thiện trí nhớ bị suy giảm do tuổi của các chất thử nghiệm, cần lựa chọn độ tuổi chuột thích hợp tùy theo từng loại mô hình trí nhớ.

Trong mô hình trí nhớ nhận diện vật thể, ta có thể sử dụng chuột có độ tuổi từ 6 tháng tuổi để khảo sát tác động cải thiện sự suy giảm trí nhớ sinh lý của chất thử nghiệm với các điều kiện thử nghiệm như sau: cường độ ánh sáng  $100 \pm 5$  lux, nhiệt độ phòng  $27 \pm 1$  °C, tiếng ồn được hạn chế ở mức tối thiểu. Hộp nhựa có kích thước  $28 \times 30 \times 15$  (rộng x dài x cao) (cm). Vật thể khảo sát bằng inox có hình khối lập phương hay hình trụ, chiều cao 1,5 cm. Với chuột 9 tháng tuổi, khoảng cách thời gian giữa hai giai đoạn học hỏi và giai đoạn gọi nhớ có thể từ 01 giờ trong khi với chuột 6 tháng tuổi, khoảng cách thời gian này phải từ 03 giờ trở lên.

Trong mô hình trí nhớ nhận diện mùi (Olfactory Recognition Test), ta có thể sử dụng chuột 9 tháng tuổi trở lên để khảo sát tác động cải thiện sự suy giảm trí nhớ sinh lý của chất thử nghiệm với các điều kiện thử nghiệm như sau: cường độ ánh sáng  $50 \pm 5$  lux, nhiệt độ phòng  $27 \pm 1$  °C, tiếng ồn được hạn chế ở mức tối thiểu. Hộp nhựa có kích thước  $28 \times 30 \times 15$  (rộng x dài x cao) (cm), chuột non 18-21 ngày ở cả hai giới. Khoảng cách thời gian giữa hai giai đoạn học hỏi và giai đoạn gọi nhớ trong thử nghiệm này phải từ 24 giờ trở lên.

Trong mô hình đồ hình nước (Water Maze Test), chỉ sử dụng chuột 12 tháng tuổi trở lên để khảo sát tác động cải thiện trí nhớ của chất thử nghiệm với các điều kiện thử nghiệm như sau: cường độ ánh sáng 30 lux, bể nước có đường kính 1,5 m, cao 80 cm, nhiệt độ nước  $25 \pm 1$  °C, chân đế được dán giấy đen, cao 25 cm, đường kính 8 cm. Tiếng ồn được hạn chế ở mức tối thiểu.

NL 197 có tác dụng cải thiện sự suy giảm trí nhớ sinh lý hình ảnh và mùi bị suy giảm do tuổi tác. Tác động này tương đương với chất đối chứng là galantamine. Chúng tôi sẽ tiếp tục khảo sát sự cải thiện trí nhớ không gian của NL 197

trên đối tượng chuột 12 tháng tuổi trong mô hình đồ hình nước.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akaysha C. Tang, Masato Nakazawa, Russell D. Romeo, Bethany C. Reeb, Helene Sisti and Bruce S. McEwen, (2005), "Effects of long-term estrogen replacement on social investigation and social memory in ovariectomized C57BL/6 mice", *Hormones and Behavior*, Volume 47, Issue 3, p 350-357.
2. Amanda S. Squires, Roxane Peddle, Steve J. Milway and Carolyn W. Harley, (2006), "Cytotoxic lesions of the hippocampus do not impair social recognition memory in socially housed rats", *Neurobiology of Learning and Memory*, Volume 85, Issue 1, p 95-10.
3. Arjan Blokland, (2005), "Scopolamine-induced deficits in cognitive performance: A review of animal studies", Faculty of Psychology, Brain & Behavior Institute, Maastricht University, The Netherlands, p 1-76.
4. David L. Brody and David M. Holtzman, (2005), "Morris water maze search strategy analysis in PDAPP mice before and after experimental traumatic brain injury", *Exp Neurol*, 197(2), p 330-340.
5. Võ Phùng Nguyên, Nguyễn Thị Thúy An, Nguyễn Ngọc Vinh (2009), "Tác động của NL 197 trên chức năng vận động và trí nhớ hình ảnh của chuột nhắt trắng", *Dược học*, 393 (01), trang 37-41.

---

