

**УДК 612.159:615.3**

## **ВЛИЯНИЕ ГАЛОПЕРИДОЛА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Чайка А. В., Черетаев И. В., Хусаинов Д. Р., Коренюк И. И.*

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия  
E-mail: 5612178@ukr.net*

В обзоре рассматриваются литературные данные об эффектах галоперидола на когнитивные функции, его взаимодействии с различными рецепторами мозга. Показана неоднозначность и противоречивость существующих сведений о влиянии галоперидола на когнитивные функции. Этому способствует разнообразие используемых доз препарата (от 0.01 мг/кг до 30 мг/кг) и объектов для экспериментов (моллюски, птицы, млекопитающие). Возможные механизмы влияния галоперидола на когнитивные функции связывают с  $D_2$  и  $\alpha_2$  рецепторами. Акцентируется внимание на необходимости проведения детального изучения влияния галоперидола на когнитивные функции при различном эмоциональном фоне и с различными дозами препарата, чтобы прийти к определённым выводам о его эффектах.

**Ключевые слова:** галоперидол, когнитивные функции, дофамин, память, ноотропные эффекты.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Галоперидол – нейролептик с выраженным антипсихотическим, умеренным седативным и противорвотным физиологическим действием, блокатор дофаминовых  $D_2$  рецепторов в мезокортикальных и лимбических структурах головного мозга [1, 2]. Установлено, что он взаимодействует с рядом рецепторов различных нейромедиаторных систем. Галоперидол – блокатор  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  дофаминовых рецепторов [3–5]; агонист  $5HT_{1A}$  серотониновых [6] и  $\sigma_2$  рецепторов нейронов [7]; конкурентный антагонист  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_6$  серотониновых,  $\alpha_{1a}$ ,  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$ ,  $\alpha_{2c}$  адрениновых,  $H_1$  гистаминовых и  $M_1$  мускариновых рецепторов [6]; необратимый конкурентный антагонист  $5HT_7$  серотониновых рецепторов [6]; антагонист  $R1\backslash NR2B$  субъединиц NMDA рецепторов [8]. Основной мишенью галоперидола, помимо дофаминовых рецепторов [3–5], являются  $\sigma_1$  [7] и  $\alpha_{1a}$  [6] рецепторы. Также довольно высокая аффинность у галоперидола к  $5HT_{2A}$  [6] и  $\sigma_2$  [7] рецепторам.

Галоперидол используется для коррекции патологических состояний, обусловленных гиперфункцией дофаминергических систем [8–13], а также в экспериментальных исследованиях когнитивных функций [14–23]. Существующие данные о влиянии этого препарата на процессы памяти и обучения неоднозначны, а порой противоречивы, чему также способствует разнообразие используемых доз препарата и объектов для экспериментов.

Поэтому целью настоящего обзора является рассмотрение существующих литературных данных о влиянии галоперидола на когнитивные функции.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

### Сведения о положительных эффектах галоперидола на когнитивные функции

Среди известных работ о положительном влиянии галоперидола на когнитивные функции преобладают сведения о благоприятном эффекте галоперидола в условиях разнообразных нарушений памяти [14, 19], в то время как изучению влияния галоперидола на когнитивные функции здоровых людей и животных не уделялось достаточно внимания. Например, обнаружено положительное влияние галоперидола (в дозе 0,05 мг/кг) на память и внимание гиперактивных и асоциально-агрессивных детей [18], нейрокогнитивные функции шизофреников при длительной терапии (в дозе 8 до 30 мг/кг на протяжении от 2-3 месяцев до нескольких лет) [9, 11], память крыс с поражением гиппокампа (в дозе 0,3 мг/кг) [21] и нарушениями кратковременной памяти (в дозе 0,5 мг/кг) [23].

У здоровых крыс положительное влияние галоперидола в дозе 0,3-0,5 мг/кг на извлечение энграмм из долговременной памяти автор исследования [24] связывает с адренергическим и норадренергическим механизмами, в частности с влиянием на функциональное состояние  $\alpha_2$  рецепторов.

В ходе ряда исследований были выявлены также и косвенные проявления ноотропного действия галоперидола. Так, было установлено, что после отмены инъекций галоперидола в дозах 0,2 и 1 мг/кг у крыс на протяжении последующих 15 суток увеличивалась плотность  $D_2$  рецепторов в гиппокампе, стриатуме и полосатом теле [25], что может служить доказательством наличия ноотропного эффекта галоперидола ввиду участия дофаминергической системы в когнитивных механизмах [15, 20, 26]. Семидневное введение галоперидола взрослым песчанкам (5 мг/кг) увеличивало на 75 % пролиферацию гранулярных клеток гиппокампа [27], которые связывают с памятью и обучением [28].

### Сведения об отрицательных эффектах галоперидола на когнитивные функции

Помимо положительного влияния галоперидола на когнитивную сферу, ряд исследователей обращает внимание и на его отрицательные эффекты [10, 16, 20, 29, 30]. Так Ploeger с соавторами [16] выяснил, что галоперидол в низких дозах (0,04–0,1 мг/кг) ухудшает пространственное обучение крыс в водном тесте Морриса и предполагает, что обнаруженные эффекты, связаны с влиянием на функции полосатого тела. Salamone [29] выявил, что галоперидол (0,05–0,15 мг/кг) угнетает условнорефлекторную деятельность у крыс, и это не зависит от седативного или мотивационного эффекта препарата.

В другой работе установлено, что хроническое введение галоперидола вызывает дефицит рабочей памяти [20]. Carrasco с соавторами [31] указал на сходство эффекта галоперидола на память с последствиями воздержания от курения табака. Негативное влияние галоперидола в дозе 0,5 мг/сутки на нейрокогнитивные функции выявлено Герштейном и соавторами [30] на клеточном уровне – в поле СА3 гиппокампа наблюдалось увеличение содержания и концентрации белков в нейронах по отношению к контролю с одновременным уменьшением размеров их

ядер и цитоплазмы. В связи с этим, наблюдаемые явления можно считать результатом структурных перестроек в нейронах, в частности, начала их дегенеративных изменений [30]. В работе [10] продемонстрировано негативное влияние галоперидола на когнитивные функции у больных шизофренией.

Bartus [17] объясняет отрицательный эффект галоперидола не непосредственным его влиянием на когнитивную деятельность, а как следствие нарушения и подавления двигательной активности в целом, в первую очередь благодаря блокаде D<sub>2</sub> рецепторов. В работе Weiss и соавторов [32] высказано мнение, что отрицательное влияние антипсихотиков на когнитивные функции связано не только с их высокой антидофаминергической активностью, но и с развитием экстрапирамидных побочных симптомов.

### **Неоднозначные и противоречивые сведения об эффектах галоперидола на когнитивные функции**

Некоторые авторы в ходе своих экспериментов не смогли сделать однозначный вывод об эффектах галоперидола на когнитивные функции [18, 21]. Другие же исследователи и вовсе не выявили значимых эффектов галоперидола на такие процессы как память, обучение. Так, Говорин и др. [12] не выявил положительного влияния галоперидола (15-20 мг/сут) на процессы нейродеструкции и нейрорепарации у больных шизофренией в острой стадии; Salamone [22] показал, что галоперидол (0.1 мг/кг) принципиально не влияет на выбор инструментальной реакции у крыс. Муранова [14] отметила, что хроническое введение галоперидола не вызывает изменений динамики выработки условного рефлекса у виноградной улитки. На отсутствие эффекта у галоперидола на когнитивные функции также указывал David [8].

Halim с соавторами [33] показал, что галоперидол (0,05 и 2 мг/кг) не влияет на пролиферацию в течение 24 ч и выживаемость новообразованных клеток гиппокампа на протяжении 28 дней у взрослых крыс, и, следовательно, не оказывает влияние на процессы памяти.

В обзоре Woodward и соавторы [34] отметили, что в клинических испытаниях эффекта галоперидола на когнитивные функции у больных шизофренией при использовании низких доз галоперидола (менее 10 мг/кг в сутки) не было обнаружено значимых эффектов на когнитивные функции в отличие от исследований, где применяли высокие дозы этого препарата (более 10 мг/кг в сутки). При этом использование галоперидола в дозе 24 мг/кг в сутки и выше приводило к пагубному воздействию на когнитивные функции у испытуемых.

Все эти данные указывают на то, что эффект галоперидола на когнитивные функции в значительной степени зависит от применяемой дозы препарата.

### **Возможные дофаминергические механизмы влияния галоперидола на когнитивные функции**

В соответствии с дофаминергической гипотезой А. Карлсона, за которую он в 2000 г. был удостоен Нобелевской премии, блокада дофаминовых D<sub>2</sub> рецепторов является основным механизмом развития антипсихотического эффекта [2].

Известно и то, что данный механизм лежит в основе физиологической активности галоперидола как антипсихотика, поэтому подобный механизм может быть задействован и в эффектах данного препарата на когнитивные функции.

Дофаминергический механизм влияния галоперидола на когнитивные функции представляется вполне возможным, если учесть многочисленные свидетельства об участии дофаминергической системы в физиологических процессах памяти [14, 26, 35–39]. Так, известно, что электрическое раздражение чёрной субстанции ухудшает формирование реакции пассивного избегания [35, 37]. Хирургическая и нейрохимическая инактивация чёрной субстанции приводит к нарушениям простых и сложных форм в познавательной сфере. Причем с усложнением когнитивных задач увеличиваются трудности в их решении, возрастают и сроки компенсации. Для условных рефлексов они составляют 1–2 недели, функции обобщения и абстрагирования не восстанавливаются в течение 2 месяцев [37]. Дофаминергическая система обеспечивает поздние, произвольные стадии внимания и его устойчивость [38]. Работы Murphy [26] и Goldman-Rakic [39] показали зависимость в функционировании когнитивной сферы от уровня дофамина и доказали снижение когнитивных функций при отклонении от оптимального уровня дофамина в префронтальной коре.

В ходе исследований на нейронах моллюсков был обнаружена способность галоперидола снижать содержание дофамина в нервной ткани [14]. При этом было показано, что механизм действия галоперидола на командные нейроны улитки основан на гиперполяризационном сдвиге мембранного потенциала и повышении порога для генерации потенциалов действия [14]. Кроме того, взаимодействие галоперидола с дофаминергическими структурами базальных ганглиев приводит к экстрапирамидным нарушениям (в основном паркинсонизм). Для их возникновения необходим уровень связывания  $D_2$  рецепторов от 75 % и выше [40].

Отдельного внимания заслуживает исследование Доведовой и соавт. [41], в котором высказано предположение о наличии фазы активации метаболизма дофамина при краткосрочном введении галоперидола (60 мин). Эти данные заставляют по-новому взглянуть на все результаты исследований когнитивных функций, полученные в 60 мин. промежуток после введения галоперидола.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, влияние галоперидола на когнитивные функции многими авторами объясняется как результат взаимодействия с  $D_2$  и  $\alpha_2$  рецепторами. Данные о влиянии галоперидола на процессы памяти и обучения неоднозначны, а порой противоречивы, чему также способствует разнообразие используемых доз препарата (от 0,01 мг/кг до 30 мг/кг) и объектов для экспериментов (моллюски, птицы, млекопитающие). Примечательно преобладание положительного эффекта галоперидола в условиях разнообразных нарушений памяти, в то время как изучению влияния данного препарата на когнитивные функции здоровых животных уделялось недостаточно внимания. Лишь недавно было установлено, что наличие повышенного уровня тревожности или предрасположенности к стрессу играет важную роль в проявлении эффектов галоперидола на когнитивные функции.

Поэтому существует необходимость более детального изучения влияния галоперидола на когнитивные функции при различном эмоциональном фоне и с различными дозами препарата, чтобы прийти к определённым выводам о его влиянии на когнитивные функции.

*Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания № 2015/701 на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках проекта «Обоснование применения оздоровительно-превентивных технологий на основе действия низкоинтенсивных факторов различной природы» базовой части госзадания Минобрнауки России.*

#### Список литературы

1. Коваленко В. Н. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, С. В. Сур, И. А. Зупанец. – К.: МОРИОН, 2014. – 1408 с.
2. Давыдов А. Т. Типичные антипсихотические препараты, их преимущества, роль и место в психиатрической практике / А. Т. Давыдова, Н. Н. Петрова, В. Г. Агишев // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, № 4. – С. 1376–1390.
3. Leysen J. E. In vitro and in vivo receptor binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and ocapiperidone / J. E. Leysen, P. M. Janssen, W. Gommeren [et al.]. // Mol. Pharm. – 1992. – Vol. 41, № 3. – P. 494–508.
4. Malmberg E. Agonist and Inverse Agonist Activity at the Dopamine D3 Receptor Measured by Guanosine 5'-[ $\gamma$ -Thio]Triphosphate-[35S] Binding / E. Malmberg, E. Mikaelis, N. Mohell // J. Pharm. Exp. Ther. – 1998. – Vol. 285, № 1. – P. 119–126.
5. Leysen J. E. Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity / J. E. Leysen, P. M. Janssen, A. A. Megens [et al.]. // J. Clin. Psychiatry. – 1994. – Vol. 55. – P. 5–12.
6. Kroeze W. K. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs / W. K. Kroeze, S. J. Hufeisen, B. A. Popadak [et al.]. // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, № 3. – P. 519–526.
7. Colabufo N. Antiproliferative and cytotoxic effects of some  $\sigma$ 2 agonists and  $\sigma$ 1 antagonists in tumour cell lines / N. Colabufo, F. Berardi, M. Contino [et al.]. // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2004. – Vol. 370, № 2. – P. 106–113.
8. David S. R. Нейрофизиологические изменения на ранней стадии шизофрении в течение годовой терапии оланзапином, рисперидоном или галоперидолом / S. R. David, B. D. Jones, A. Labelle [et al.]. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – № 5. – С. 46–51.
9. Мосолов С. Н. Нейрокогнитивный дефицит у больных параноидной шизофренией в процессе терапии кветиапином, рисперидоном и галоперидолом / С. Н. Мосолов, С. О. Кабанов // Психиатрия. – 2005. – № 1. – С. 38–49.
10. Green M. F. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone / M. F. Green, S. R. Marder, S. M. Glynn [et al.]. // Biol. Psychiatry. – 2002. – Vol. 51. – P. 972–978.
11. Kern R. S. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? / R. S. Kern, M. F. Green, B. D. Marshall [et al.]. // Schizophrenia Bulletin. – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 223–232.
12. Говорин Н. В. Влияние галоперидола и рисперидона на нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции у больных с острой шизофренией / Н. В. Говорин, А. И. Васильева // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 54–57.
13. Карабань И. Н. Особенности метаболизма мозга у недементных и дементных больных болезнью Паркинсона: диффузионно-взвешанная МРТ и МР-спектроскопия / И. Н. Карабань, З. З. Рожкова, Н. В. Карабань [и др.]. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. – М.: Диалог, 2008. – С. 137–142.
14. Муранова Л. Н. Влияние галоперидола на поведенческие реакции и электрические характеристики командных нейронов виноградной улитки: автореф. дис. канд. биол. наук / Л. Н. Муранова. – Казань, 2006. – 20 с.

15. Ichihara K. Effects of haloperidol, sulpiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice / K. Ichihara, T. Nabeshima, T. Kameyama // *Eur. J. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 151, № 3. – P. 435–442.
16. Ploeger G. E. Effects of haloperidol on the acquisition of a spatial learning task / G. E. Ploeger, B. M. Spruijt, A. R. Cools // *Physiology and Behavior.* – 1992. – Vol. 52, № 5. – P. 979–983.
17. Bartus R. T. Short-term memory in the rhesus monkey: Effects of dopamine blockade via acute haloperidol administration / R. T. Bartus // *Biochemistry and Behavior.* – 1978. – Vol. 9, № 3. – P. 353–357.
18. Werry J. S. Methylphenidate and haloperidol in children: Effects on attention, memory, and activity / J. S. Werry, M. G. Aman // *Archives of General Psychiatry.* – 1975. – Vol. 32, № 6. – P. 790–795.
19. Дубровина Н. И. Особенности влияния галоперидола на развитие амнезии у агрессивных и субмиссивных мышей / Н. И. Дубровина, Л. В. Лоскутова // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2002. – Т. 65, № 6. – С. 3–5.
20. Lustig C. Chronic treatment with haloperidol induces deficits in working memory and feedback effects of interval timing / C. Lustig, W. H. Meck // *Brain and cognition.* – 2005. – Vol. 58, № 1. – P. 9–16.
21. Oades R. D. The development of food search behavior by rats: the effects of hippocampal damage and haloperidol / R. D. Oades, R. L. Isaacson // *Behavioral biology.* – 1978. – Vol. 24, № 3. – P. 327–337.
22. Salamone J. D. Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure / J. D. Salamone, M. S. Cousins, S. Bucher // *Behavioural brain research.* – 1994. – Vol. 65, № 2. – P. 221–229.
23. Schroeder U. Neuroleptics ameliorate phencyclidine induced impairments of short-term memory / U. Schroeder, H. Schroeder, H. Schwegler // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 130, № 1. – P. 33–40.
24. Sara S. J. Haloperidol facilitates memory retrieval in the rat / S. J. Sara // *Psychopharmacology.* – 1986. – Vol. 89, № 3. – P. 307–310.
25. Vasconcelos S. M. Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors / S. M. Vasconcelos, V. S. Nascimento, C. R. Nogueira [et al.] // *Behavioural processes.* – 2003. – Vol. 63, № 1. – P. 45–52.
26. Murphy B. L. Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: pharmacological reversal of stress-induced impairment / B. L. Murphy, A. F. Arnsten, J. D. Jentsch [et al.] // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, № 23. – P. 7768–7775.
27. Dawirs R. R. Adult treatment with haloperidol increases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus / R. R. Dawirs, K. Hildebrandt, G. Teuchert-Noodt // *Journal of Neural Transmission.* – 1998. – Vol. 105, № 3. – P. 317–327.
28. Shors T. J. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories / Shors T. J., Miesegaes G., Beylin A. [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 410. – P. 372–376.
29. Salamone J. D. Different behavioral effects of haloperidol, clozapine and thioridazine in a concurrent lever pressing and feeding procedure / J. D. Salamone, M. S. Cousins, C. Maio [et al.] // *Psychopharmacology.* – 1996. – Vol. 125, № 2. – P. 105–112.
30. Герштейн Л. М. Морфохимические особенности реакции нейронов гиппокампа на гипофункцию дофаминергической системы / Л. М. Герштейн, И. М. Татаринцева, А. В. Сергутина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2012. – № 4. – С. 57–59.
31. Carrasco C. Simon Time estimation in minimally abstinent smokers / C. Carrasco, R. Redolat, V. M. Simon // *Human Psychopharmacology.* – 1998. – № 13. – P. 543–549.
32. Weiss E. The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia / E. Weiss, R. Bilder, W. Fleischhacker // *Psychopharmacology.* – 2002. – Vol. 162. – P. 11–17.
33. Halim N. D. Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus / N. D. Halim, C. S. Weickert, B. W. McClintock [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – Vol. 29, № 6. – P. 1063–1069.
34. Woodward N. D. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects / N. D. Woodward, S. E. Purdon, H. Y. Meltzer [et al.] // *Schizophrenia Research.* – 2007. – Vol. 89. – P. 211–224.
35. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons / W. Schultz // *J. Neurophysiol.* – 1998. – Vol. 80, № 1. – P. 1–27.

36. Колотилова О. И. Дофаминергическая система мозга / О. И. Колотилова, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, И. В. Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – № 4. – С. 97–106.
37. Hansen J. C. The temporal dynamics of human auditory selective attention / J. C. Hansen, S. A. Hillyard // Psychophysiology. – 1988. – Vol. 25, № 3. – P. 316–329.
38. Netto S. M. Anxiogenic effect of median raphe nucleus lesion in stressed rats / S. M. Netto, R. Silveira, N. C. Coimbra // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2002. – Vol. 26, № 6. – P. 1135–1141.
39. Goldman-Rakic P. S. D1 receptors in prefrontal cells and circuits / P. S. Goldman-Rakic, E. C. Muly, G. V. Williams // Brain Res. Rev. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 295–301.
40. Малин Д. И. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции / Д. И. Малин, В. В. Козырев, Р. С. Равилов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 12–21.
41. Доведова Е. Л. Краткосрочное воздействие галоперидола и резерпина на обмен дофамина в nigrostriарной системе мозга крыс / Е. Л. Доведова, Д. Н. Воронков, Р. М. Худоерков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 8. – С. 151–153.

## INFLUENCE OF HALOPERIDOL ON COGNITIVE FUNCTIONS (REVIEW)

*Chajka A. V., Cheretaev I. V., Khusainov D. R., Koreniuk I. I.*

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation  
E-mail: 5612178@ukr.net*

Haloperidol – derived butyrophenones, neuroleptic with antipsychotic, mild sedative, and antiemetic physiological effect, commonly known as the blocker of dopamine D2 receptors in the mesocortical and limbic brain structures. Haloperidol used for the correction of pathological conditions caused by the hyperactivity of the dopaminergic systems, as well as in experimental studies of cognitive functions.

Nootropic effects haloperidol by many authors explained as the result of interaction with D<sub>2</sub> and α<sub>1a</sub> receptors. Data on the effect of haloperidol on the processes of memory and learning is ambiguous, and sometimes contradictory, which also contributes to the diversity of the used doses (0.01 mg/kg to 30 mg/kg) and objects for experiments (mollusks, birds, mammals). It is remarkable predominance of positive effect of haloperidol in a wide variety of memory problems while studying the effect of haloperidol on cognitive function in healthy animals not paid enough attention. In addition to the positive effect of haloperidol on cognitive sphere, a number of researchers drew attention to its negative effects. Some authors in the course of their experiments failed to make an unambiguous conclusion about the nootropic effects of haloperidol. Other researchers have not found significant effects on haloperidol processes such as memory, learning.

Special attention given to study Dovedova et al. (2010), the result of which is the assumption of a phase activation of dopamine metabolism in the short term the introduction of haloperidol (60 min). These data give a new look to the results obtained in 60 min period after the introduction of haloperidol.

The diversity of the obtained results suggests that in the course of research was lost significant factor or perhaps a complex of factors that directly affect cognitive function in the background of the introduction of haloperidol. In particular, experiments Loskutova and the Dubrovina (2002) testify about it – the presence of anxiety or predisposition to

stress plays an important role on the effect of haloperidol on cognitive function. This assumption later expressed by Muranova (2006). The researches revealed that haloperidol contributes to the normalization of relations between the cortex and subcortex by eliminating the inversion in the ratio of proteins in the neurons of the cortex and subcortical structures observed in the predisposition to emotional stress; improves the preservation and reproduction of conditional skill in submissive mice in contrast to the aggressive animals.

It is necessary a more detailed study of haloperidol on cognitive functions in different emotional background and with different doses of the drug to reach conclusions about its effects.

**Keywords:** haloperidol, cognitive functions, dopamine, nootropic effects.

### References

1. Kovalenko V. N., Sur S. V., Zupanets I. A., *Kompendium – 2014 – lekarstvennye preparaty*, 1408 p. (Morion, Kiev, 2014).
2. Davydov A. T., Petrova N. N., Agishev V. G., Tipichnye antipsikhoticheskie preparaty, ikh preimushchestva, rol i mesto v psikiatricheskoj praktike, *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, **6** (4), 1376 (2006).
3. Leysen J. E., Janssen P. M., Gommeren W. et al., In vitro and in vivo receptor binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and ocapiperidone, *Mol. Pharm.*, **41** (3), 494 (1992).
4. Malmberg E., Mikaelis E., Mohell N., Agonist and Inverse Agonist Activity at the Dopamine D3 Receptor Measured by Guanosine 5'-[ $\gamma$ -Thio]Triphosphate-[35S] Binding, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **285** (1), 119 (1998).
5. Leysen J. E., Janssen P. M., Megens A. A. et al., Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity, *J. Clin. Psychiatry*, **55**, 5 (1994).
6. Kroeze W. K., Hufeisen S. J., Popadak B. A. et al., H<sub>1</sub>-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs, *Neuropsychopharmacology*, **28** (3), 519 (2003).
7. Colabufo N., Berardi F., Contino M. et al., Antiproliferative and cytotoxic effects of some  $\sigma$ 2 agonists and  $\sigma$ 1 antagonists in tumour cell lines, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **370** (2), 106 (2004).
8. David S. R., Jones B. D., Labelle A. i dr., Neyrofiziologicheskie izmeneniya na ranney stadii shizofrenii v techenie godovoy terapii olanzapinom, risperidonom ili galoperidolom, *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*, **5**, 46 (2007).
9. Mosolov S. N., Kabanov S. O., Neyrokognitivnyy defitsit u bolnykh paranoidnoy shizofreniy v protsesse terapii kvetiapiinom, risperidonom i galoperidolom, *Psikiatriya*, **1**, 38 (2005).
10. Green M. F., Marder S. R., Glynn S. M. et al., The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone, *Biol. Psychiatry*, **51**, 972 (2002).
11. Kern R. S., Green M. F., Marshall B. D. et al., Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophrenia Bulletin*, **25** (2), 223 (1999).
12. Govorin N. V., Vasileva A. I., Vliyanie galoperidola i risperidona na neyromarkery i pokazateli endotelialnoy disfunktsii u bolnykh s ostroy shizofreniy, *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, **111** (3), 54 (2011).
13. Karaban I. N., Rozhkova Z. Z., Karaban N. V. i dr., Osobennosti metabolizma mozga u nedementnykh i dementnykh bolnykh boleznuyu Parkinsona: diffuzionno-vzveshannaya MRT i MR-spektroskopiya, *Bolezn Parkinsona i rasstroystva dvizheniy. Rukovodstvo dlya vrachey*, 137 (Dialog, Moskva, 2008).
14. Muranova L. N., Vliyanie galoperidola na povedencheskie reaksii i elektricheskie kharakteristiki komandnykh neyronov vinogradnoy ulitki: avtoref. dis. kand. biol. nauk, 20 p (Kazan, 2006).
15. Ichihara K., Nabeshima T., Kameyama T., Effects of haloperidol, sulphiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice, *Eur. J. Pharmacol.*, **151** (3), 435 (1988).



16. Ploeger G. E., Spruijt B. M., Cools A. R., Effects of haloperidol on the acquisition of a spatial learning task, *Physiology and Behavior*, **52** (5), 979 (1992).
17. Bartus R. T., Short-term memory in the rhesus monkey: Effects of dopamine blockade via acute haloperidol administration *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **9** (3), 353 (1978).
18. Werry J. S., Aman M. G., Methylphenidate and haloperidol in children: Effects on attention, memory, and activity, *Archives of General Psychiatry*, **32** (6), 790 (1975).
19. Dubrovina N. I., Loskutova L. V., Osobennosti vliyaniya galoperidola na razvitie amnezii u agressivnykh i submissivnykh myshey, *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, **65** (6), 3 (2002).
20. Lustig C., Meck W. H., Chronic treatment with haloperidol induces deficits in working memory and feedback effects of interval timing, *Brain and cognition*, **58**, (1), 9 (2005).
21. Oades R. D., Isaacson R. L., The development of food search behavior by rats: the effects of hippocampal damage and haloperidol, *Behavioral biology*, **24** (3), 327 (1978).
22. Salamone J. D., Cousins M. S., Bucher S., Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure, *Behavioural brain research*, **65** (2), 221 (1994).
23. Schroeder U., Schroeder H., Schwegler H., Neuroleptics ameliorate phencyclidine induced impairments of short-term memory, *Br. J. Pharmacol.*, **130** (1), 33 (2000).
24. Sara S. J., Haloperidol facilitates memory retrieval in the rat, *Psychopharmacology*, **89** (3), 307 (1986).
25. Vasconcelos S. M., Nascimento V. S., Nogueira C. R. et al., Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D<sub>2</sub>-like receptors, *Behavioural processes*, **63** (1), 45 (2003).
26. Murphy B. L., Arnsten A. F., Jentsch J. D et al., Dopamine and spatial working memory in rats and monkeys: pharmacological reversal of stress-induced impairment, *J. Neurosci.*, **16** (23), 7768 (1996).
27. Dawirs R. R., Hildebrandt K., Teuchert-Noodt G., Adult treatment with haloperidol increases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus, *Journal of Neural Transmission*, **105** (3), 317 (1998).
28. Shors T. J., Miesegaes G., Beylin A. et. al., Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories, *Nature*, **410**, 372 (2001).
29. Salamone J. D., Cousins M. S., Maio C. et. al., Different behavioral effects of haloperidol, clozapine and thioridazine in a concurrent lever pressing and feeding procedure, *Psychopharmacology*, **125** (2), 105 (1996).
30. Gershteyn L. M., Khudoerkov R. M., Vliyanie galoperidola na sodержanie belkov v neyronakh mozga krysa, predispolozhennykh k emotsionalnomu stress, *Neyrokimiya*, **3**, 220 (2000).
31. Carrasco C., Redolat R., Simon V.M., Time estimation in minimally abstinent smokers, *Human Psychopharmacology*, **13**, 543 (1998).
32. Weiss E., Bilder R., Fleischhacker W., The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia, *Psychopharmacology*, **162**, 11 (2002).
33. Halim N. D., Weickert C. S., McClintock B. W. et. al., Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus, *Neuropsychopharmacology*, **29** (6), 1063 (2004).
34. Woodward N. D., Purdon S. E., Meltzer H. Y. et al. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: Dose effects and comparison to practice effects, *Schizophrenia Research*, **89**, 211 (2007).
35. Schultz W., Predictive reward signal of dopamine neurons, *J. Neurophysiol.*, **80** (1), 1 (1998).
36. Kolotilova O. I., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Cheretaev I. V., Dofaminergicheskaya sistema mozga, *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta*, **4**, 97 (2014).
37. Hansen J. C., Hillyard S. A., The temporal dynamics of human auditory selective attention, *Psychophysiology*, **25** (3), 316 (1988).
38. Netto S. M., Silveira R., Coimbra N. C., Anxiogenic effect of median raphe nucleus lesion in stressed rats, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **26** (6), 1135 (2002).
39. Goldman-Rakic P. S., Muly E. C., Williams G. V., D<sub>1</sub> receptors in prefrontal cells and circuits, *Brain Res. Rev.*, **31** (2), 295 (2000).
40. Malin D. I., Kozyrev V. V., Ravilov R. S., Ekstrapiramidnye pobochnye efekty neyroleptikov: klassifikatsiya i sovremennye sposoby korrektsii, *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*, **3** (6), 12 (2001).
41. Dovedova E. L., Voronkov D. N., Khudoerkov R. M., Kratkosrochnoe vozdeystvie galoperidola i rezerpina na obmen dofamina v nigrostriarnoy sisteme mozga krysa, *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny*, **8**, 151 (2010).