

УДК [615.9:616-092.9]:612.8

Охремчук Л.В., Семинский И.Ж.

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ (СООБЩЕНИЕ 1)

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Цель исследования.** Изучить поведенческую активность беспородных крыс в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» при токсическом воздействии вальпроата натрия (депакина) в дозе 600 мг/кг массы.

**Материалы и методы.** Беспородным крысам вводили вальпроат натрия в токсической дозе 600 мг/кг массы интрагастрально 1 раз в сутки ежедневно на протяжении 7, 14, 21, 28 суток. Тестирование поведения проводили на 7, 14, 21, 28 сутки через 0,5–1 ч после последнего введения вальпроата натрия. Поведенческие тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» проводили в течение 2 последовательных дней.

**Результаты.** Вальпроат натрия в дозе 600 мг/кг обладает анксиогенными (тревожными) свойствами, что подтверждалось в установке «открытое поле» и проявлялось подавлением горизонтальной активности (уменьшение количества посещаемых квадратов и уменьшением выходов в центр установки); снижением вертикальной активности (уменьшение количества свободных и пристеночных стоек); подавлением исследовательской активности (норковый рефлекс) – крысы реже заглядывали в отверстия (норки) установки; изменением эмоциональной активности груминговые реакции подавлялись, количество болюсов–дефекаций увеличивалось. Исследование поведения животных в установке «приподнятый крестообразный лабиринт» также свидетельствует о выраженных реакциях тревоги и страха. Длительность пребывания животных в открытых рукавах и количество посещений открытых рукавов уменьшались по мере увеличения длительности токсического влияния вальпроата натрия. Чем более длительно вводили вальпроат натрия, тем реже крысы посещали центр «приподнятого крестообразного лабиринта» и меньше времени находились в центре установки, предпочитали находиться в закрытых рукавах лабиринта.

**Заключение.** При токсическом воздействии вальпроата натрия (депакина) в дозе 600 мг/кг массы у беспородных крыс на протяжении 28 суток изменялась поведенческая активность с преобладанием тревоги и страха.

**Ключевые слова:** эпилепсия, вальпроат натрия (депакин), поведение, интоксикация, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт.

*Okhremchuk L. V., Seminsky I. Zh.*

## REGULARITIES OF THE IMPAIRED BEHAVIORAL ACTIVITY IN MONGREL RATS UNDER THE TOXIC EFFECTS OF SODIUM VALPROATE (REPORT 1)

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia*

**Purpose of research.** To study behavioral activity of mongrel rats in tests «openfield» and «elevated plus maze» performed under the toxic effects of sodium valproate (Depakine) at a dose of 600 mg/kg bw.

**Materials and methods.** Mongrel rats were administered sodium valproate at a toxic dose of 600 mg/kg bw intragastrically once a day for 7, 14, 21, 28 days. Behavioral testing was performed on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days, 0.5–1 hour after the last injection of sodium valproate. The behavioral test «openfield» and «elevated plus maze» were performed for two consecutive days.

**Results.** Sodium valproate at a dose of 600 mg/kg has anxiogenic properties, which was confirmed in the apparatus «openfield» and manifested by the suppression of horizontal activity (decrease in the number of visited squares and exits in the center of the apparatus); reducing the vertical activity (decrease in the number of free and wall racks); the suppression of research activity (hole exploratory behaviour – rats looked into the holes of the apparatus more rarely) and changing emotional activity, grooming reactions suppressed, the number of boluses - defecations increased.

The study of animal behavior in the apparatus «elevated plus maze» also refers to pronounced reactions of anxiety and fear. The duration of staying animals in open arms and the number of their open arms entries

*decreased with increasing duration of sodium valproate toxicity. The longer sodium valproate was administered, the less frequently rats went into the center of «elevated plus maze» and the less time they spent in the center of the apparatus. They preferred being in enclosed arms of the maze.*

**Conclusion.** *The behavioral activity with a predominance of anxiety and fear has been changing in mongrel rats under the toxic effect of sodium valproate (Depakine) at a dose of 600 mg/kg bw for 28 days.*

**Key words:** *epilepsy, valproatesodium (Depakine), behavior, intoxication, «open field», «elevated plus maze».*

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, которое характеризуется повторными эпилептическими припадками, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов, сопровождающимися разнообразными клиническими и параклиническими симптомами. [1]

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных социально-значимых неврологических заболеваний. Заболеваемость составляет 50-70 на 100 тыс. населения в год, распространенность - 5-10 на 1000 населения [2]. Заболеваемость наиболее высока у детей и лиц пожилого возраста. Один приступ или более в течение жизни переносят приблизительно 5% населения [2].

Основная цель лечения эпилепсии – предотвращение развития эпилептических приступов и когнитивного дефицита, что достигается при применении антиэпилептических препаратов [3]. Препаратом первой группы выбора в терапии пациентов различных возрастных групп является вальпроат натрия (ВН) (Depakene, Depakote). ВН ингибирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, а также воздействует на ГАМК-ергическую систему. Полагают, что ВН ингибирует ГАМК-трансаминазу (фермент, расщепляющий ГАМК) и повышает активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в синтезе ГАМК). ВН увеличивает вызванное ГАМК постсинаптическое ингибирование.

У взрослых стартовая доза ВН составляет 300 мг два раза в сутки с постепенным повышением через 2-3 дня до достижения клинического эффекта. Терапевтическая доза составляет 500-2500 мг/сут. [4]. У детей начальная доза составляет 10-15 мг/кг в сутки, эффективная доза – 10-30 мг/кг в сутки и 20-40 мг/кг в сутки у новорожденных. Максимальная суточная доза ВН составляет 60 мг/кг в сутки [4]. Однако в литературе есть сведения о многократном превышении среднетерапевтической дозы ВН [4]. Длительность проведения лекарственной терапии составляет в среднем 2-5 лет и более или пожизненно [4].

ВН метаболизируется в печени посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления в митохондриях, менее 5% ее выделяется в неизменном виде с мочой. Многие метаболиты ВН – биологически активные вещества, которые потенцируют его клинический эффект. Однако они могут приводить и к хронической интоксикации с развитием нежелательных реакций.

В высоких дозах (600—800 мг/кг) ВН проявляет свойства нейротоксина, вызывая дисфункции нервной системы.

Период полураспада ВН варьирует от 5 до 20 ч, он может быть большим у новорожденных, пожилых людей, пациентов с генетически детерминированным замедленным метаболизмом ВН («медленные метаболитаторы») [5, 6]. В последние годы накоплены сведения о случаях хронической передозировки препаратов ВН за счет кумуляции в крови. Данные состояния описаны при приеме как высоких, так и средне терапевтических доз [5].

Однако в настоящее время в отечественной практике исследование уровня токсичных продуктов метаболизма ВН в крови не проводится. Хроническая интоксикация ВН может быть также генетически детерминирована вследствие изменения скорости его метаболизма при мутации генов изоферментов CYP450 (ведущая роль отводится мутациям гена CYP2C9) [7].

Прогноз при хронической интоксикации ВН зависит от длительности и тяжести интоксикационного синдрома, дозы препаратов, сроков проведения дезинтоксикационной терапии и стратегии терапии в амбулаторных и госпитальных условиях, а также от характера дальнейшего поддерживающего лечения.

**Цель исследования:** изучить поведенческую активность беспородных крыс в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт» при токсическом воздействии ВН (депакина) в дозе 600 мг/кг массы.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на 50 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 190-210 г и в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении правил лабораторной практики», приказом Минздрава России № 199 н от 1 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [15,16]. Исследование одобрено Этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета, соответствует нормативным требованиям проведения доклинических экспериментальных исследований (протокол № 6 от 07.09. 2017 г.). Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

В соответствии с протоколом исследования все беспородные крысы (50 крыс) были распределены на 2 группы: группа 1 – интактные (n=10) и группа 2 – опытная (n= 40) – получала ВН в токсической дозе 600 мг/кг массы 1 раз в сутки ежедневно интрагастрально на протяжении 7, 14, 21, 28 суток. Тестирование поведения проводили на 7, 14, 21, 28 сутки через 0,5–1 ч после последнего введения ВН. Поведенческие тесты «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) проводили в течение 2 последовательных дней.

Для теста ОП использовали камеру размером 100x100x100 см, белого цвета. Пол камеры расчленен на 25 квадратов, в центре которых имелись круглые отверстия размером 3 см. (рис.1) [8].

Животных помещали в центр установки ОП. В течение 3 мин. регистрировали число пересеченных квадратов (4 лапами) и количество центровых посещений (горизонтальная активность, число вертикальных стоек (вертикальная активность, пристеночные и свободные стойки и число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс). Также регистрировали вегетативную деятельность: дефекация (болюсы), груминг (вылизывание шерсти, умывание морды, почесывание).

ПКЛ (рис.2) использовали в базовой модификации (Pellow S., 1985) имеющей следующие характеристики: четыре рукава, из них два закрытых (со стенами) и два открытых (без стенок), длина каждого из 4 рукавов лабиринта – 50 см, ширина – 15 см, высота светонепроницаемых бортиков двух противоположных закрытых – 15 см, центральная площадка – 15 x 15 см. Лабиринт был приподнят над полом на высоту 80 см. Животное помещали в центр лабиринта и в течении 5 минут фиксировали время пребывания в закрытых и открытых «рукавах», количество заходов в закрытые и открытые «рукава», длительность нахождения в центре [8].

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием непараметрического метода – критерия Манна-Уитни. Рассчитывали  $M \pm m$ , различия считались статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

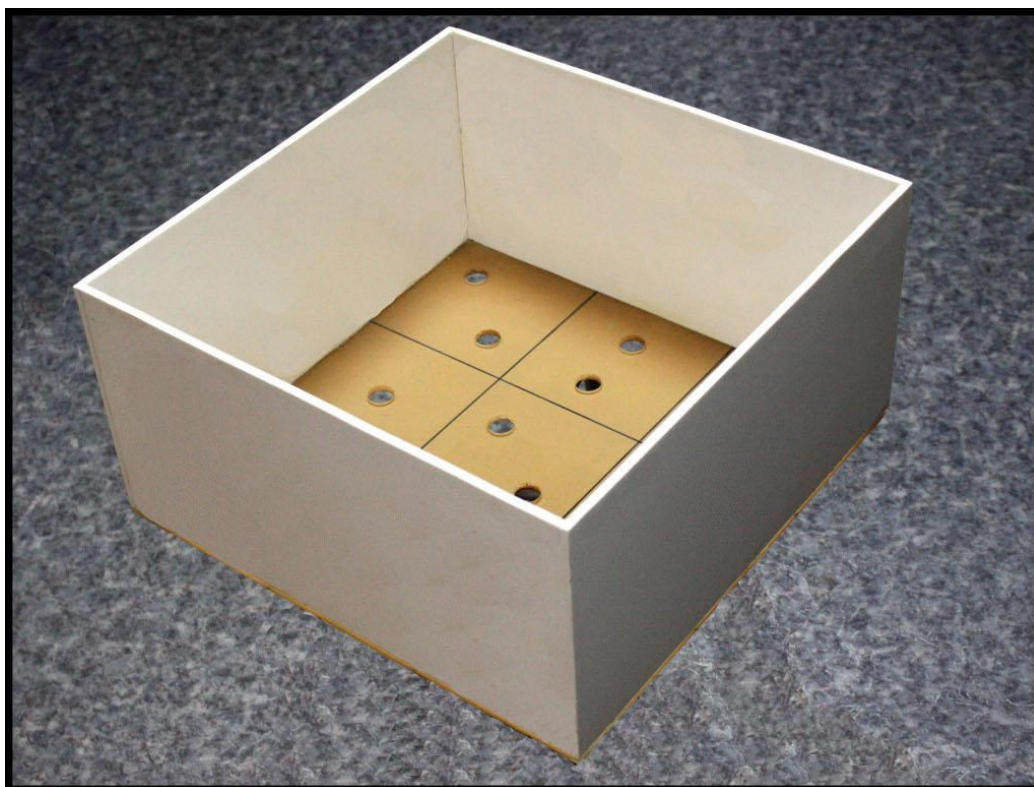


Рис.1. Установка «Открытое поле»

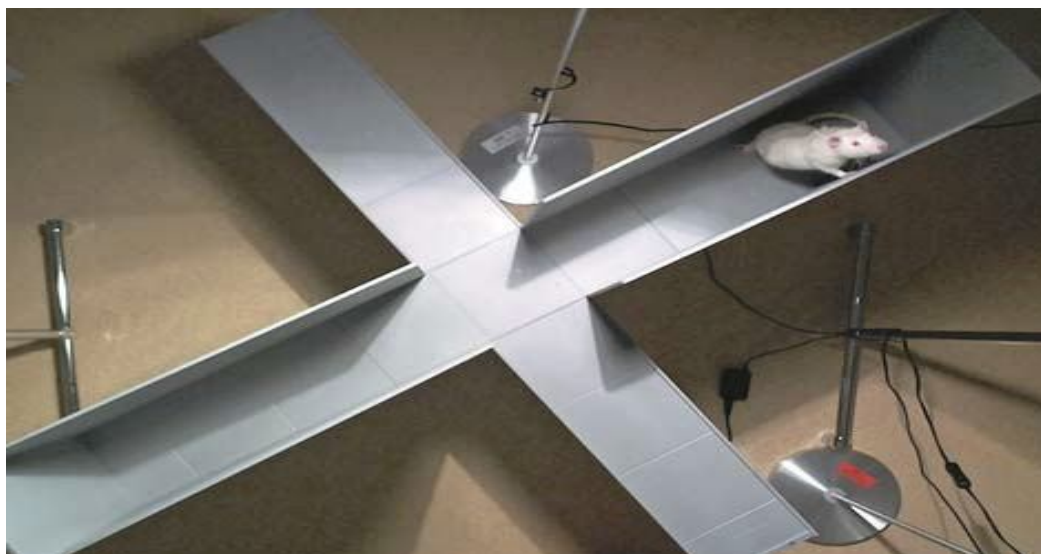


Рис. 2. Установка «Приподнятый крестообразный лабиринт»

**Результаты и их обсуждение.** При введении ВН (депакина) интрагастрально в токсической дозе 600 мг/кг изменялась горизонтальная активность животных в тесте ОП, что выразалось в уменьшении количества посещаемых квадратов и центральных посещений в сравнении с интактными крысами. На 7 суток введения ВН количество посещаемых квадратов уменьшилось на 56,3% ( $p \leq 0,05$ ), на 14 суток введения – на 46% ( $p \leq 0,05$ ), на 21 сутки эксперимента – на 26% ( $p \leq 0,05$ ) и на 28 суток – на 19% ( $p \leq 0,05$ ) (Рис.3).

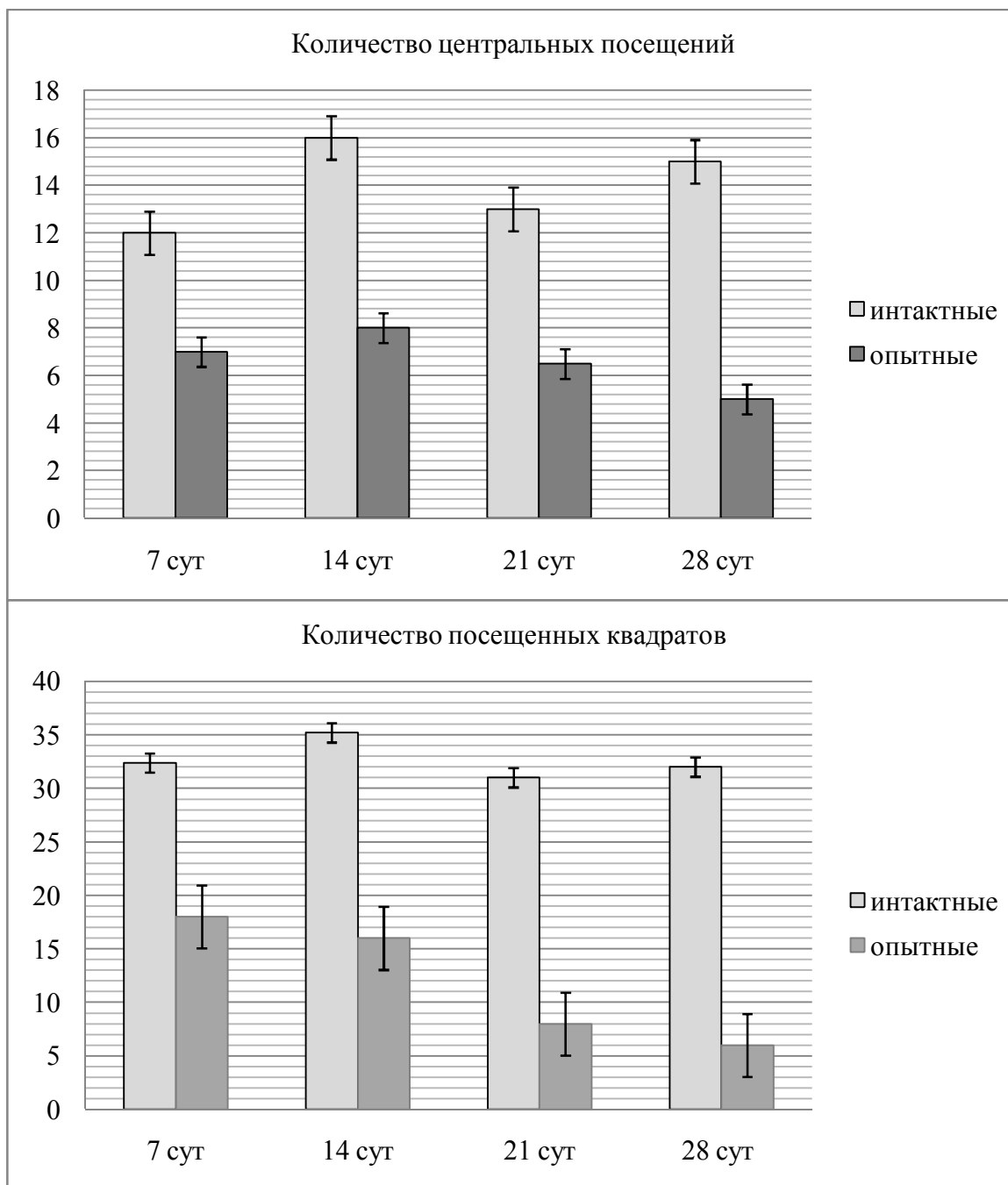
Чем более длительно вводили ВН, тем реже крысы выходили в центр установки ОП. Через 7 суток введения препарата в токсической дозе, количество центральных посещений уменьшилось на 42% ( $p \leq 0,05$ ), в сравнении с интактными животными, через 14 суток введения – на 47% ( $p \leq 0,05$ ). Через 21 сутки токсического влияния центральных посещений ста-

ло меньше – на 50% ( $p \leq 0,05$ ) и через 28 суток введения – на 67% ( $p \leq 0,05$ ), т.е. крысы практически не посещали центр установки (рис.3).

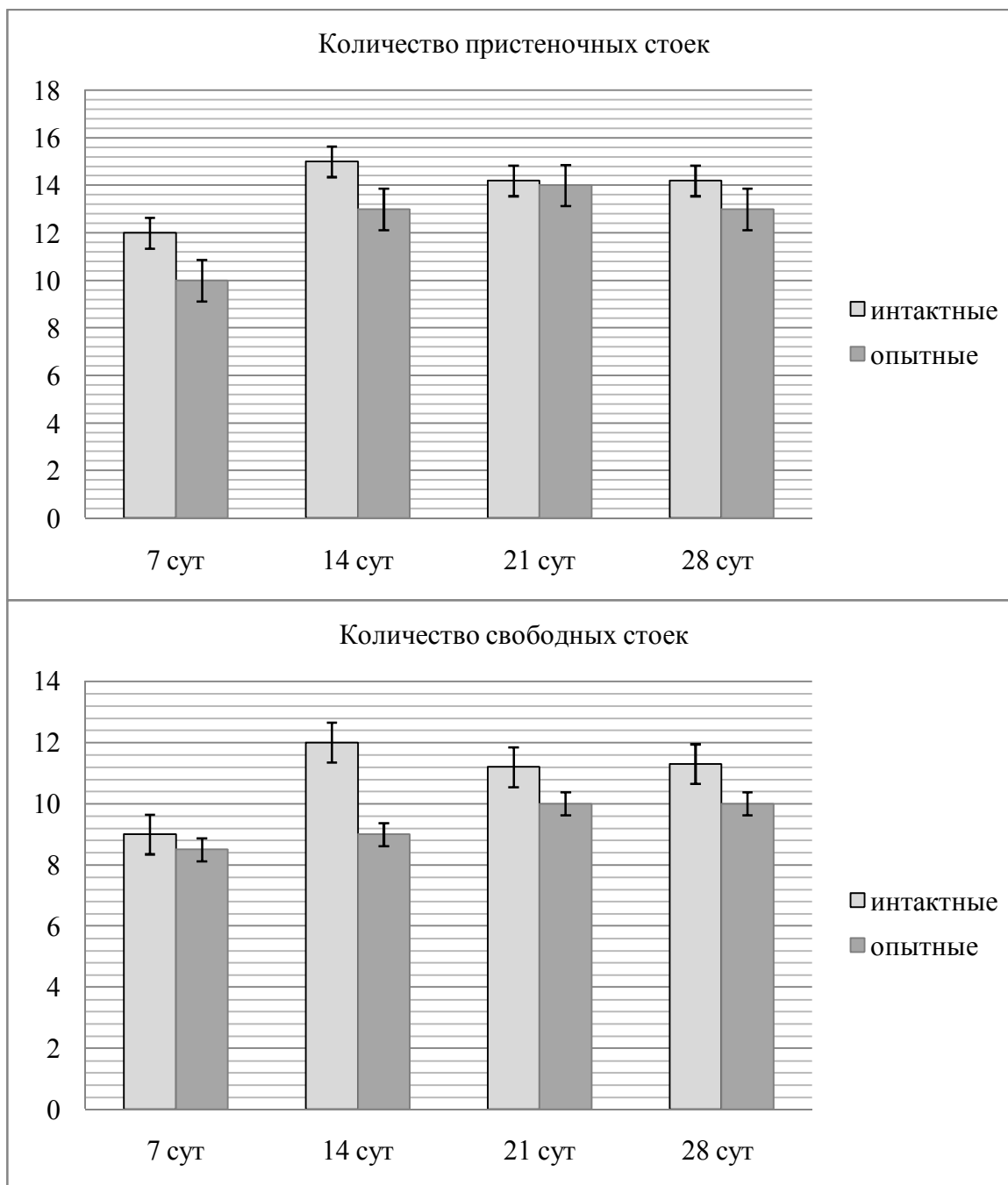
Вертикальная активность животных (свободные, пристеночные стойки) менялась менее значительно, в сравнении с горизонтальной активностью, на протяжении всего эксперимента (рис.4). На 7 сутки исследования количество свободных стоек уменьшилось на 6% в сравнении с интактными животными, количество пристеночных стоек также уменьшилось на 17% в сравнении с интактными крысами ( $p \leq 0,05$ ); на 14 сутки значительно уменьшилось количество свободных стоек на 25% ( $p \leq 0,05$ ) и пристеночных соответственно на 13,3% ( $p \leq 0,05$ ). На 21 сутки введения ВН количество свободных стоек уменьшилось на 11% ( $p \leq 0,05$ ) и пристеночных – на 1,4%, на 28 сутки токсического влияния количество свободных стоек у животных стало меньше на 11%, пристеночных – на 8,5% ( $p \leq 0,05$ ).

Значительно менялась исследовательская активность животных (норковый рефлекс) (рис.5). Через 7 суток введения ВН крысы реже заглядывали в отверстия (норки) на 45,5% ( $p \leq 0,05$ ), через 14 суток введения – на 33,3% ( $p \leq 0,05$ ), через 21 сутки эксперимента – на 30% ( $p \leq 0,05$ ) и через 28 суток соответственно – на 35% ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с интактными животными (рис.5).

В ходе эксперимента менялась эмоциональная активность животных – груминговые реакции и количество болюсов. Груминговые реакции при введении ВН подавлялись, количество болюсов увеличивалось (рис. 6). На 7 сутки интрагастрального введения ВН груминговая активность подавлялась у крыс на 55,6% ( $p \leq 0,05$ ), на 14 сутки – на 71% ( $p \leq 0,05$ ), на 18 сутки токсического влияния – на 67% и на 28 сутки – на 89% соответственно в ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с интактными крысами. Количество болюсов при этом уменьшилось в 1,1 раза через 7 суток токсического влияния, а далее, наоборот, регистрировали увеличение количества болюсов в 1,5 раза через 14 суток эксперимента ( $p \leq 0,05$ ), в 2,1 раза через 21 сутки ( $p \leq 0,05$ ) и в 1,7 раза через 28 суток соответственно ( $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 3.** Горизонтальная активность беспородных крыс при токсическом воздействии ВН (600 мг/кг) в тесте «открытое поле»



**Рис. 4.** Вертикальная активность беспородных крыс при токсическом воздействии ВН (600 мг/кг) в тесте «открытое поле»



**Рис. 5.** Исследовательская активность беспородных крыс при токсическом воздействии ВН (600 мг/кг) в тесте «открытое поле»

Вторым поведенческим тестом был ПКЛ. Этот тест позволяет оценить анксиолитические (противотревожные) или анксиогенные (тревожные) свойства фармакологических препаратов. На фоне введения токсической дозы ВН (600 мг/кг) длительность пребывания в открытых рукавах и количество посещений открытых рукавов уменьшались в сравнении с интактными животными (табл. 1, табл. 2). На 7 сутки введения время нахождения в открытых рукавах уменьшилось с  $58,5 \pm 3,2$  до  $40,3 \pm 9,2$  с, что на 69% меньше в сравнении с интактными крысами. На 14 сутки эксперимента время нахождения в открытых рукавах ПКЛ уменьшилось с  $57,6 \pm 3,3$  до  $22,0 \pm 4,4$  с. ( $p \leq 0,05$ ) соответственно, что на 62% меньше в сравнении с интактными животными. При длительности введения 21 сутки токсическая доза ВН привела к еще более значительному снижению пребывания в открытых рукавах – с  $58,6 \pm 3,2$  до  $18,5 \pm 6,2$  с ( $p \leq 0,05$ ), что на 68% меньше в сравнении с интактными животными. На 28 сутки эксперимента введение токсической дозы приводило к уменьшению времени нахождения в открытых рукавах - с  $58,0 \pm 3,1$  до  $15,0 \pm 2,5$  с ( $p \leq 0,05$ ), что на 74% меньше по сравнению с интактными животными.

Чем более длительно вводили ВН, тем реже крысы посещали центр ПКЛ и менее длительно по времени находились в центре установки, что свидетельствует о преобладании тревожного компонента в поведении. При введении ВН на протяжении 7 суток (табл. 1) длительность центровых посещений ПКЛ уменьшалась с  $30,1 \pm 1,2$  с до  $11,4 \pm 3,2$  с ( $p \leq 0,05$ ), что на 62% меньше в сравнении с интактными животными. Через 14 суток введения ВН (табл. 1) длительность посещений центра установки уменьшалась с  $32,1 \pm 1,4$  с до  $6,4 \pm 3,3$  с ( $p \leq 0,05$ ), что на 80% меньше в сравнении с интактными крысами. На 21 сутки введения ВН (табл. 2) длительность нахождения в центре ПКЛ уменьшилась с  $31,2 \pm 1,3$  с до  $5,0 \pm 2,0$  с ( $p \leq 0,05$ ) или на 84% меньше, в сравнении с интактными животными. Через 28 дней исследования (табл. 2) длительность пребывания в центре уменьшилась с  $31,2 \pm 1,3$  с до  $4,2 \pm 2,7$  с ( $p \leq 0,05$ ) или на 86,5% меньше в сравнении с группой интактных животных.

На преобладании тревожного компонента в поведении крыс указывает также более длительное нахождение в закрытых рукавах ПКЛ. Так при длительности введения ВН 7 суток крысы в 64% случаев предпочитали посещать только закрытые рукава, через 14 суток введения ВН – в 94% случаев. На 21 сутки эксперимента животные в 92% случаев находились в закрытых рукавах ПКЛ и на 28 суток введения ВН крысы по-прежнему предпочитали находиться в закрытых рукавах – в 93% случаев. Это характеризует тревожный компонент поведения животных.



Таблица 1

Поведенческая активность беспородных крыс при токсическом воздействии ВН (600 мг/кг) в течение 7, 14 суток в тесте ПКЛ

Показатели поведенческой активности	Сроки исследования			
	7 суток		14 суток	
	Интактные n = 10	Опытные n = 9	Интактные n = 10	Опытные n = 12
Длительность пребывания в открытых рукавах, М±m, с.	58,5±3.2	40.3±9.2	57,6±3,3	22,0±4,4*
<b>Время в открытых рукавах, %</b>	<b>19.5</b>	<b>13.4</b>	<b>19,2</b>	<b>7,3</b>
Количество посещений открытых рукавов, М±m	5.5±0.3	1.8±0.3*	6,0±0,2	0,5±0,2*
<b>Посещения открытых рукавов, %</b>	<b>54.5</b>	<b>36.0</b>	<b>54,0</b>	<b>6,0</b>
Длительность центровых посещений, М±m, с.	30.1±1.2	11.4±3.2 *	32,1±1,4	6,4±3,3*
Количество посещений закрытых рукавов, М±m	4.6±0.2	3.2±1.0	5,1±0,3	8,0±2,3
<b>Посещения закрытых рукавов, %</b>	<b>45.5</b>	<b>64</b>	<b>46,0</b>	<b>94,0</b>
Общее число посещений рукавов лабиринта, М±m	10,1±1.0	5,0±0.3*	11,1±2,2	8,5±3,0

Примечание: –  $p \leq 0,05$ :\* статистически значимые различия по сравнению с животными «интактными»;

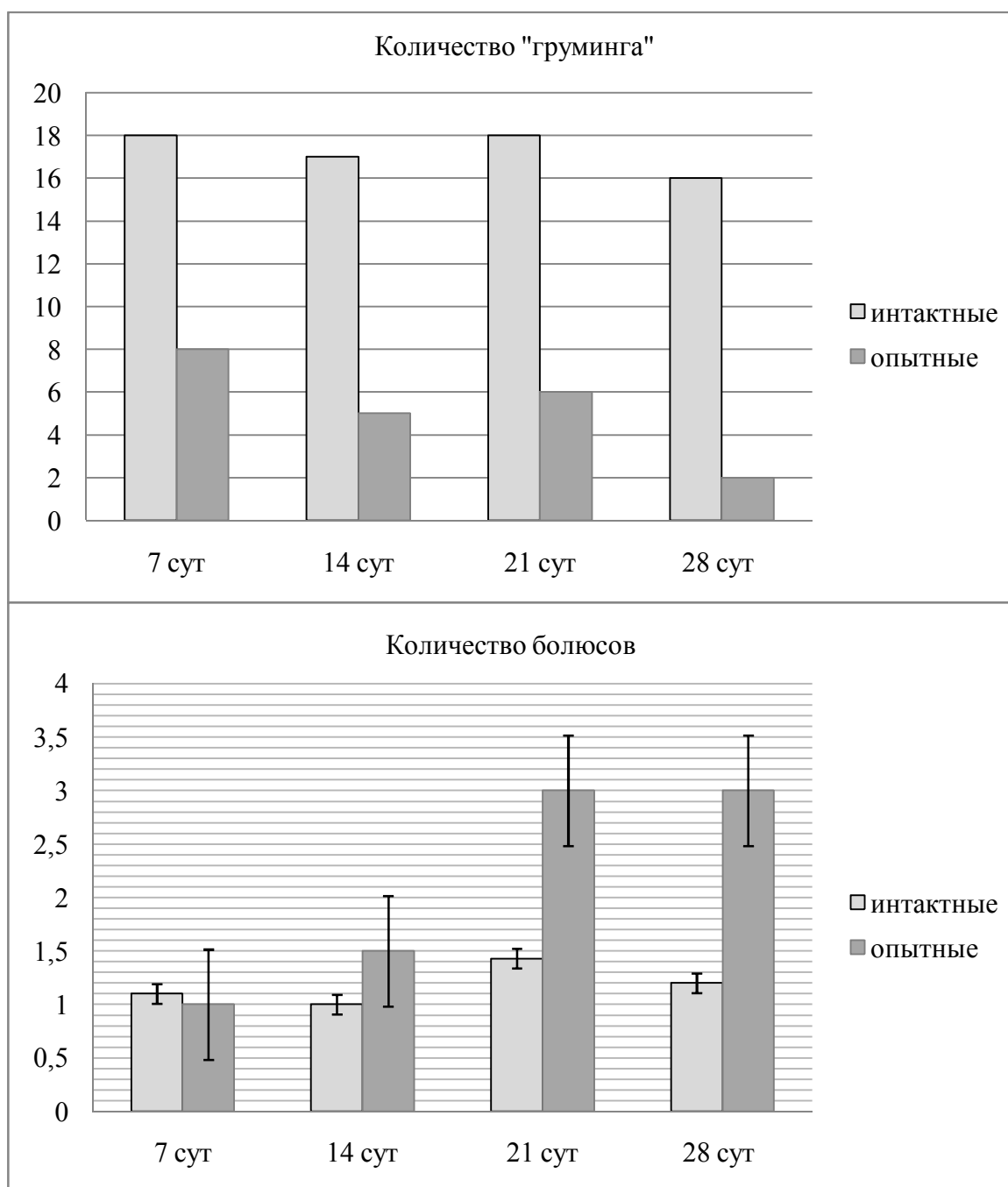


Рис. 6. Эмоциональность беспородных крыс при токсическом воздействии ВН (600 мг/кг) в тесте «открытое поле»

Таблица 2.

Поведенческая активность беспородных крыс при токсическом воздействии ВН (600 мг/кг) в течение 21, 28 суток, в тесте ПКЛ

Показатели поведенческой активности	Сроки исследования			
	21 суток		28 суток	
	Интактные n = 10	Опытные n = 9	Интактные n = 10	Опытные n = 12
Длительность пребывания в открытых рукавах, M±m, с.	58,6±3,2	18,5±6,2*	58,0±3,1	15,0±2,5*
<b>Время в открытых рукавах, %</b>	<b>19,5</b>	<b>6,2</b>	<b>19,5</b>	<b>5</b>
Количество посещений открытых рукавов, M±m	5,0±0,4	1,2±0,3*	5,3±0,3	1,1±1,2*
<b>Посещения открытых рукавов, %</b>	<b>52,0</b>	<b>8,0</b>	<b>52,0</b>	<b>7,0</b>

Длительность центровых посещений, М±m, с.	31,2±1,3	5,0±2,0*	31,2±1,3	4,2±2,7*
Количество посещений закрытых рукавов, М±m	4,7±0,4	13,0±4,4	4,8±0,3	15,0±7,4*
<b>Посещения закрытых рукавов, %</b>	<b>48,4</b>	<b>92,0</b>	<b>48,0</b>	<b>93,0</b>
Общее число посещений рукавов лабиринта, М±m	9,7±2,3	14,2±9,4	10,1±1,2	16,1±7,8

*Примечание:* –  $p \leq 0,05$ :\* статистически значимые различия по сравнению с животными «интактными»;

По данным литературы при хронической передозировке и за счет кумуляции препаратов ВН в крови образуются метаболиты, одним из которых является ВН – 2-пропилпентановая кислота [11], которая прямо подавляет ферменты дыхательной цепи, подавляет  $\beta$ -окисление жирных кислот в митохондриях, и как следствие этого происходит накопление жирных кислот в гепатоцитах (стеатоз). Кроме того, по вторичному механизму активируется ПОЛ, что ведет к нарушению процессов окислительного фосфорилирования и истощению резервов АТФ, сопровождается активацией нелизосомальных ферментов. Ферменты высвобождаются в цитоплазму клеток, активируется апоптотический каскад, запускающий механизм программированной гибели клеток печени.

Одновременно при хронической передозировке ВН снижается уровень L-карнитина, что приводит к уменьшению транспорта и накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов. Этот процесс может вызвать развитие жирового гепатоза печени. Влияние дефицита L-карнитина на митохондриальный метаболизм ВН в гепатоцитах приводит к нарушению синтеза АТФ. Кроме того, показано, что ВН изменяет метаболизм жирных кислот, ослабляет их бета-окисление в митохондриях и нарушает цикл мочевины, что приводит к гипераммониемии. Высокополярные метаболиты ВН оказывают выраженное алкилирующее или ацетилирующее действие, вследствие чего ковалентно связываются с печеночными белками. Данный процесс сопровождается снижением внутриклеточной детоксикации, которая выражается значительным уменьшением содержания глутатиона. Множественность форм глутатиона, их широкая субстратная специфичность, высокий уровень активности в клетках печени делают систему глутатион-трансфераз наиболее универсальной и значимой для связывания активных метаболитов ВН. Глутатион и глутатион-пероксидаза восстанавливают перекись водорода и другие гидроперекиси до менее токсичных. Глутатион-дисульфид, образовавшийся в ходе этой реакции, подвергается обратному восстановлению до глутатиона с помощью НАДФН-зависимой глутатион-редуктазы. При низкой концентрации глутатиона в клетке повышается ее чувствительность к свободнорадикальному повреждению. При чрезмерном образовании радикалов в процессе метаболизма ВН и его метаболитов превосходящем по интенсивности возможности защиты (или даже разрушающем эти механизмы), создаются условия для токсического поражения печени.

Морфологическими особенностями поражения печеночной паренхимы при хронической передозировке ВН являются некроз гепатоцитов и развитие мелкокапельной жировой дистрофии. При электронной микроскопии выявляется значительное повреждение митохондрий, вплоть до их деструкции [12].

Как показали наши собственные данные при хронической интоксикации ВН в почках происходит усиление активности ферментов метаболизма глутатиона [13]. Так, на 14 сутки введения ВН активность ГР (глутатион-редуктазы) увеличивается на 115%, на 21 сутки - на 48,8% и на 28 сутки - на 51,2%. Такая же направленность изменений отмечалась и с активностью ГТ (глутатион-трансферазы): на 21 сутки активность увеличилась на 51,1%, на 28 сутки активность ГТ увеличилась на 55,7%. По нашему мнению, эти данные свидетельствуют о развитии клеточного окислительного стресса в почках. Имеются также данные о том, что при длительном приеме ВН снижается почечная реабсорбция свободного карнитина и ацилкарнитина.

В результате выше перечисленных процессов развивается ВН-индуцированная гипер-аммиониемическая энцефалопатия, которая сопровождается поведенческими и когнитивными нарушениями. [9, 10].

#### Выводы.

1. Вальпроат натрия в дозе 600 мг/кг при интрагастральном введении беспородным крысам на протяжении 7, 14, 21, 28 суток обладает анксиогенными (тревожными) свойствами, что подтверждалось в эксперименте в установке «открытое поле» и проявлялось подавлением горизонтальной активности (уменьшение количества посещаемых квадратов и уменьшением выходов в центр установки); снижением вертикальной активности (уменьшение количества свободных и пристеночных стоек); подавлением исследовательской активности (норковый рефлекс) – крысы реже заглядывали в отверстия (норки) установки; изменением эмоциональной активности - груминговые реакции (вылизывание шерсти, умывание морды, почесывание) подавлялись, количество болюсов–дефекаций увеличивалось.
2. Исследование поведения животных в установке «приподнятый крестообразный лабиринт» также свидетельствует о выраженных реакциях тревоги и страха у животных, получавших вальпроат натрия в дозе 600 мг/кг при интрагастральном введении. Длительность пребывания животных в открытых рукавах и количество посещений открытых рукавов уменьшались по мере увеличения длительности токсического влияния вальпроата натрия. Чем более длительно вводили вальпроат натрия, тем реже крысы посещали центр «приподнятого крестообразного лабиринта» и меньше времени находились в центре установки, предпочитали находиться в закрытых рукавах лабиринта.

#### Литература:

1. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2013. 768 с.
2. Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. М. ГЭОТАР-Медиа. 2018. Т.1. 880 с.
3. Карпова В.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Вальпроевая кислота и ее соли – от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). Русский журнал детской неврологии. 2011. 3. 36-46.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2014. 976 с.
5. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007. 248 с.
6. Фармакогенетические особенности метаболизма препаратов вальпроевой кислоты: Учебное пособие / под ред. Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповалова, Е.Н. Бочанова, Ю.Б. Говорина. Красноярск: Оперативная полиграфия. 2015. 75 с.
7. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты. Медицинская генетика. 2015. 10. 36-42.
8. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. – М.: Высшая школа, 1991. 399 с
9. Wadzinski J., Franks R., Roane D., Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. J Am Board Fam Med. 2007 Sep-Oct;20(5):499-502.
10. Пилюгина М.С. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина. Вестник Клинической больницы. 2010. 3 (10). 52-55.
11. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпиптологии: диагностика и лечение. Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. 2016. 2. 94-99.
12. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие / под ред. Л.И. Буторова, А.В. Калинина, А.Ф. Логинова. Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России. 2010г. 64 с.
13. Охремчук Л.В., Баторова Т.М., Колесниченко Л.С., Семинский И.Ж. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов, головном мозге, эритроцитах крови у

беспородных крыс при введении вальпроата натрия в токсической дозе. Сибирский медицинский журнал. 2011. 4. 41-44.

#### References:

1. Nikiforov A.S., Gusev E.I. Specific Neurology. Moscow. GEOTAR-media. 2013. In Russian.
2. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., editors. Neurology: national guidelines. Moscow. GEOTAR-media. 2018. In Russian.
3. Karpova V.I., Pylayeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Valproic acid and its salts – from the history of discovery to the clinical practice (historical essay). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii. 2011. 3. 36-46. In Russian.
4. Belousov Yu. B., Kukes V. G., Lepakhin V.K., Petrov V.I., editors. Clinical pharmacology: national guidelines. Moscow. GEOTAR-media. 2014. In Russian.
5. Kukes V.G., Bochkov N. P., editors. Clinical pharmacogenetics: study guide. Moscow. GEOTAR-media. 2007. In Russian.
6. Dmitrenko D.V., Schneider N.A., Shapovalova E.A., Bochanova E.N., Govorina Yu.B., editors. Pharmacogenetic features of valproic acid metabolism: study guide. Krasnoyarsk: Operative polygraphy. 2015. In Russian.
7. Dmitrenko D.V. Shnayder N.A. The study of CYP2C9 gene polymorphism in women administering valproates. Meditsinskaya genetika. 2015. 10. 36-42. In Russian.
8. Buresh Ya., Bureshova O., Khyuston Dzh., editors. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya. Moscow. Vysshaya shkola. 1991. In Russian.
9. Wadzinski J., Franks R., Roane D., Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. JAmBoardFamMed. 2007 Sep-Oct; 20 (5):499-502.
10. Pilugina M.S. Waysofvalproic acid metabolism and carbamazepine. Vestnik Klinicheskoy bolnitsy. 2010. 3 (10). 52-55. In Russian.
11. Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. Chronic intoxication with valproic acid in epilepsy studies diagnostics and treatment. Nevrologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika. 2016. 2. 94-99. In Russian.
12. Butorov L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F., editors. Lekarstvennye porazheniya pecheni: study guide. Institut usovershenstvovaniya vrachey FGU «NMKhUim. N.I. Pirogova» Minzdrav sot-srazvitiya Rossii. 2010. In Russian.
13. Okhremchuk L.V., Batorova T.M., Kolesnichenko L.S., Seminsky I. Zh. The state of the glutatpione system within tissues of parenchymatous organs, brain, red blood cells in mongrel rats in sodium valproate injection at a toxic dose. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2011. 4. 41-44. In Russian.