

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.38-3>

ՀՏԴ՝ 616.89\_008.19

## ՎԱՆԱԿԱԳՐՈՒՄԻ ԱՌՏԻՉՄԻ ՍՊԵԿՏՐԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՍՈՒՆՎԱԿՈՐՄԱՆ ՄԵՋ

Բաղդասարյան Է.Ա.

ԵԲՊՅ, Նեյրոգիտության լաբորատորիա

Ստացված է՝ 15.10.2024թ., գրախոսված է՝ 28.10.2024թ., ընդունված է՝ 31.10.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումներ, վալարոյաթթու, հիստոն դեացետիլազայի ինհիբիտոր, սինապտոզենեզ, օքսիդատիվ սթրես, կրկնվող վարքագիծ, սոցիալական շփման դժվարություններ:

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումները (ԱՍԽ) ամերիկյան հոգեբուժության ասոցիացիայի կողմից սահմանվում են որպես Նեյրոզարգացման հիվանդություններ, որոնց դեպքում առկա են սոցիալական շփման խանգարումը, արտահայտված կրկնվող վարքագիծը, սահմանափակ հետաքրքրությունները և անընդհատ նույն անելու ձգտումը [2]: ԱՍԽ-ն Նեյրոզարգացման հիվանդությունների խումբ է, որոնք հատկապես դրսևորվում են կյանքի առաջին տարիներին, երբ ուղեղի զարգացումը ամենակարևոր փուլում է [10]:

Համաձայն լայնածավալ հետազոտության արդյունքների՝ աշխարհում աուտիզմի տարածվածությունը 1:100 է, ընդ որում՝ վերջին տարիներին դիտվել է ցուցանիշի ավելացում [21]: Միայն Հյուսիսային Ամերիկայում այս ցուցանիշն արդեն հասել է 1:44-ի [17]:

Չնայած իրականացվող մեծաքանակ հետազոտություններին՝ ԱՍԽ-ի զարգացման վերջնական ախտածագման մեխանիզմը դեռևս ամբողջությամբ հայտնաբերված չէ: Հիմնական պատճառային գործոններ դիտարկվում են գենետիկական և էպիգենետիկական, ինչպես նաև արտաքին միջավայրի գործոնների ազդեցությունները պրենատալ և պոստնատալ շրջաններում: Գենետիկ փոփոխություններում հատկապես աչքի են ընկնում սինապտիկ սպիտակուցները, կամ քրոմատինի կարգավորմանը և էպիգենետիկ փոփոխություններին մասնակցող սպիտակուցները և Էնձիմները կողմնորոգ գեները [10, 16]:

### \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Է.Ա. Բաղդասարյան

ԵԲՊՅ, Նեյրոգիտության լաբորատորիա

Հասցե՝ ԳՅ, Երևան, 0025, Կոթողի 2

Էլ. փոստ՝ ella.baghdasaryan.md@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 69 31 35

Նեյրոզարգացման ընթացքում սինապտիկ ձևավորումն ընդգրկում է Նեյրոնային փոխազդեցությունը, տեղաշարժը, աբսոլյուտ ուղղորդումը և դենդրիտային մորֆոգենեզը: Այս պրոցեսների հաջորդաբար և ներդաշնակ իրականացման համար անհրաժեշտ են ճշգրիտ կարգավորումներ: Նախասինապտիկ և հետասինապտիկ թաղանթների կազմում կան այնպիսի սպիտակուցներ, որոնք սինապտոզենեզի ընթացքում պետք է դասավորվեն ըստ իրենց նախատեսված տեղի և ոչ թե պատահականորեն [13]: Նյարդային համակարգում զարգացման սկզբնական շրջանում ընթանում է ակտիվ սինապտոզենեզ, սինապտիկ քանակը ստացվում է նույնիսկ «պահանջածից» շատ: Երբ օրգանիզմը ադապտացվում է միջավայրին, սինապտիկ ցանցը վերաձևավորվում է: Տեղի է ունենում ավելորդ և ոչ պետքական սինապտիկ «ետում», իսկ անհրաժեշտ սինապտիկ «հզորանում» են: Ընդ որում՝ նյարդային ակտիվության և սինապտոզենեզի միջև կա կապ: Նախ՝ Նեյրոնային ակտիվությունից կարող է փոփոխվել տվյալ սինապտի միջնորդակայությունը, և հետո որոշ տվյալներ փաստում են, որ Նեյրոնային կոլտուրաների դեպոլարիզացիա առաջացնող լուծույթներով մշակելուց հետո դիտվում է դենդրիտային փշերի ավելացում [8, 13]:

Սինապտիկ «ետման» պրոցեսն ընթանում է պոստնատալ զարգացման ընթացքում և հասուն տարիքում: Այս գործընթացում կարևոր նշանակություն ունի միկրոգլիան: Վերջինս, իր հանգստի վիճակում որոշակի ազդանշանների ազդեցությամբ, կարողանում է կարգավորել էտման գործընթացը: Այդպիսի ազդանշաններից են միկրոգլիալ CX3CR1 ռեցեպտորի և Նեյրոնային CX3CL1 լիգանդի միջև կապի ձևավորումը, որը խթանում է սինապտիկ էտումը, և միկրոգլիալ SIRP-alfa-ի և Նեյրոնային CD47-ի միջև կապի ձևավորումը, որը նվազեցնում է սինապտիկ էտումը [6]:

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների ուսումնասիրման նպատակով՝ ստեղծվել են մի շարք կենդանական մոդելներ: ԱՍԽ-ին բնորոշ վարքագծային փոփոխությունների էքստրապոլյացիան կարևոր և միևնույն ժամանակ սահմանափակող չափանիշ է

կենդանական մոդելների վալիդացման հարցում: ԱՍԽ-ի կենդանական մոդելների շարքում առանձնանում են գենետիկական և ոչ գենետիկական տեսակները: Ոչ գենետիկականների շարքին է պատկանում վալպրոյաթթվով մակածված մոդելը: Վալպրոյաթթուն լայնորեն կիրառվող հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց է: Վալպրոյաթթվի ներարկումը առնետների հղիության՝ ԿԼՅ-ի զարգացման կրիտիկական ժամանակահատվածում՝ 12,5-րդ օրը, ԱՍԽ-ի լայնորեն կիրառվող մոդել է: Այս մոդելի կիրառումը պայմանավորված է մարդկանց շրջանում կատարված հետազոտություններով, որոնք ցույց են տվել կապը հղիության ընթացքում վալպրոյաթթվի կիրառման և երեխայի դեպքում հետագայում աուտիզմի սպեկտրի հիվանդությունների զարգացման միջև: Մի շարք հետազոտություններ փաստում են, որ մոդելն առաջացնում է և՛ փոփոխություններ ուղեղի որոշ կառույցներում համանման աուտիզմով հիվանդ մարդկանց աուտոպսիայի տվյալներում, և՛ վարքագծային փոփոխություններ [3, 5, 10, 11, 14]: Այն, թե ինչպես է վալպրոյաթթուն մակածում որոշակի փոփոխություններ, որոնք մարդկանց շրջանում հանգեցնում են աուտիզմի զարգացման, իսկ առնետների դեպքում՝ համանման վարքային փոփոխությունների, դեռ պարզաբանման կարիք ունի: Որոշ հետազոտողներ այդ երևույթը բացատրում են վալպրոյաթթվի՝ հիստոնային դեացետիլազի ինհիբիտոր հատկությամբ [7]:

Չոգվածի հիմնական նպատակը վալպրոյաթթվով մակածված ԱՍԽ-ի պաթոգենետիկ օղակների վերաբերյալ գրականության վերլուծությունն է: ԱՍԽ-ի տարածվածությունը և դրա ավելացող ցուցանիշներն ընդգծում են թեմայի կարևորությունը և շեշտում հետազոտական աշխատանքների կարևորությունը: Այս ուսումնասիրությունը հնարավորություն կտա խորացնելու գիտելիքները ԱՍԽ-ի որոշ մեխանիզմների մասին, որոնք կարող են հավանական բուժական նոր ուղղությունների հիմք հանդիսանալ:

**Վալպրոյաթթուն ԱՍԽ-ի ախտածագման մեջ**

Մարդկանց շրջանում վալպրոյաթթվի տերատոգեն ազդեցությունը դրսևորվում է հատկապես հղիության առաջին եռամսյակի ընթացքում կիրառելիս [20]: Դա առնետների դեպքում համապատասխանում է Էմբրիոնալ 12-րդ օրվան: Վալպրոյաթթվի ներարկումները կատարվում են հենց այդ օրերին ներորովայնային տարբերակով: Վալպրոյաթթվով ԱՍԽ-ի մակածման մի քանի մոդելներ կան, որոնց համար հիմնական դեղաչափը տատանվում է 300-600 մգ/կգ սահմաններում [15]:

Վալպրոյաթթուն հայտնի է իր՝ հիստոնային

դեացետիլազի ինհիբիտոր հատկությամբ: Հիստոնային դեացետիլազը հիստոններից հեռացնում է ագետիլային խումբը՝ ԴՆԹ-ի կառուցվածքը ամուր փակելով, որը նվազեցնում է այդ հատվածի գեների ակտիվությունը: Վալպրոյաթթվի կիրառումից հիստոնների գերացետիլացում է դիտվում, որը կարող է հանգեցնել ուղեղի որոշ հատվածներում բջիջների ցածր պրոլիֆերացիայի [12]:

Հետազոտություններից մեկում մատնանշվել է վեզիկուլյար ԳԱԿԹ փոխադրիչի (VGAT) էքսպրեսիայի նվազում վալպրոյաթթվի ազդեցությանը ենթարկված բջջային կուլտուրայում: Վալպրոյաթթվի այս էֆեկտը պայմանավորված էր նրա՝ հիստոնային դեացետիլազին ընկճող ազդեցությամբ, քանի որ համանման արդյունք ստացվել էր հիստոնային դեացետալազի ինհիբիտոր տրիխոստատին A-ի օգտագործմամբ, իսկ վալպրոյաթթվի ածանցյալ վալպրոմիդը, որը հիստոն դեացետալազի ինհիբիտոր չէ, չի հանգեցրել նման արդյունքի [9]: Այնուամենայնիվ նկարագրված արդյունքները ստացվել են *in vitro* պայմաններում, ինչը սահմանափակում է դրանց վերլուծությունը:

Վալպրոյաթթվի օգտագործմամբ մոդելի ուսումնասիրման թիրախներից մեկը աստրոցիտների ներգրավվածությունն է: Տակետայի թմի կատարած հետազոտության նպատակը աստրոցիտ-միջնորդավորված վալպրոյաթթվի ազդեցությունը սինապտոգենեզի վրա ցույց տալն էր: Բացահայտվել է դրոդդ-արգելակող հավասարակշռության շեղում աստրոցիտների հետ կոկուլտիվացված նեյրոններում՝ պայմանավորված վալպրոյաթթվի ազդեցությամբ: Իմունոցիտոքիմիական հետազոտությամբ էլ բացահայտվել է ԳԱԿԹ-երգիկ սինապսների նվազում՝ դենդրիտիկ ճյուղավորումների և աքսոնալ աճի անփոփոխ պայմաններում [19]:

ԱՍԽ-ի պաթոգենեզում կարևորվում է նաև օքսիդատիվ սթրեսի դերը՝ օրգանիզմի հակաօքսիդանտ ունակությունները գերազանցող չափով թթվածնի ազատ ռադիկալների (ԹԱՁ) ձևավորումը [4]: Ենթադրվում է, որ նյարդային խողովակի փակումը խանգարող վալպրոյաթթվի ազդեցությունը ԹԱՁ-միջնորդավորված է: Թանգը և Վինը ցույց են տվել, որ կենդանիների դեպքում վալպրոյաթթվի ներարկումը բարձրացնում է ազատ ռադիկալների, նախաբորբոքային ցիտոկինների, NFκB-ի մակարդակը, իսկ հակաօքսիդանտների և որոշ հակաբորբոքային ցիտոկինների քանակը՝ նվազեցնում [18]: Բացի դրանից, Ա-Ամիսի թիմը ցույց է տվել, որ հակաօքսիդանտ աստաքսանտինը կենդանական մոդելում բարելավում է պրենատալ վալպրոյաթթվի կիրառման հետևանքով դիտվող վարքային շեղումները [1]:

## Եզրակացություն

Առտիզմի սպեկտրի խանգարումները շարունակում են մնալ լուրջ մարտահրավեր՝ բազմաթիվ հարցեր առաջացնելով պարզգենետիկ մեխանիզմների վերաբերյալ: Վալպրոյաթթվով մակածված կենդանական մոդելների կիրառումը հնարավորություն է ընձեռում ուսումնասիրելու առտիզմով պայմանավորված սինապտիկ, կենսաքիմիական և վարքային փոփոխությունները: Վալպրոյաթթվի՝ էպիգենետիկ

մեխանիզմներով ազդեցությունն ունի կենտրոնական դեր, առաջացնելով հիվանդությանը բնորոշ սինապտիկ խանգարումներ: Ամբողջացնելով ամենը, կարելի է նշել, որ վալպրոյաթթուն իր գործուն մասնակցությունն ունի ԱՍԽ-ին բնորոշ սինապսային ցանցի վերաձևավորման, օքսիդացիոն սթրեսի, նեյրոբորբոքման և դրդող-արգելակող հավասարակշռության խանգարման մեխանիզմներում:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Al-Amin MM, Rahman MM, Khan FR, Zaman F, Mahmud Reza H. Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism. *Behav Brain Res.* 2015 Jun 1;286:112-21. doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.041. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25732953.
- American Psychiatric Association. 2013 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Washington, DC: Am. Psychiatr. Assoc
- Chaliha D, Albrecht M, Vaccarezza M, Takechi R, Lam V, Al-Salami H, Mamo J. A Systematic Review of the Valproic-Acid-Induced Rodent Model of Autism. *Dev Neurosci.* 2020;42(1):12-48. doi: 10.1159/000509109. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32810856.
- Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci.* 2004 Oct 8;75(21):2539-49. doi: 10.1016/j.lfs.2004.04.038. PMID: 15363659.
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013 Apr 24;309(16):1696-703. doi: 10.1001/jama.2013.2270. PMID: 23613074; PMCID: PMC4511955.
- Cornell J, Salinas S, Huang HY, Zhou M. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. *Neural Regen Res.* 2022 Apr;17(4):705-716. doi: 10.4103/1673-5374.322423. PMID: 34472455; PMCID: PMC8530121.
- Hernandez A, Delgado-González E, Durairaj RV, Reyes-Haro D, Martínez-Torres A, Espinosa F. Striatal synaptic changes and behavior in adult mouse upon prenatal exposure to valproic acid. *Brain Res.* 2023 Sep 15;1815:148461. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148461. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37308047.
- Kim HJ, Cho MH, Shim WH, Kim JK, Jeon EY, Kim DH, Yoon SY. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry.* 2017 Nov;22(11):1576-1584. doi: 10.1038/mp.2016.103. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27400854; PMCID: PMC5658669.
- Kumamaru E, Egashira Y, Takenaka R, Takamori S. Valproic acid selectively suppresses the formation of inhibitory synapses in cultured cortical neurons. *Neurosci Lett.* 2014 May 21;569:142-7. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.066. Epub 2014 Apr 5. PMID: 24708928.
- Mehra S, Ul Ahsan A, Seth E, Chopra M. Critical Evaluation of Valproic Acid-Induced Rodent Models of Autism: Current and Future Perspectives. *J Mol Neurosci.* 2022 Jun;72(6):1259-1273. doi: 10.1007/s12031-022-02033-7. Epub 2022 May 30. PMID: 35635674.
- Nicolini C, Fahnstock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol.* 2018 Jan;299(Pt A):217-227. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017. Epub 2017 May 2. PMID: 28472621.
- Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem.* 2001 Sep 28;276(39):36734-41. doi: 10.1074/jbc.M101287200. Epub 2001 Jul 25. PMID: 11473107.
- Qi C, Luo L-D, Feng I and Ma S (2022) Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Front. Synaptic Neurosci.* 14:939793. doi: 10.3389/fnsyn.2022.939793
- Sasaki T, Tome S, Takei Y. Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their localization in the mouse embryo cerebral cortex. *Mol Brain.* 2020 Jun 16;13(1):93. doi: 10.1186/s13041-020-00635-z. PMID: 32546246; PMCID: PMC7298827.
- Schneider T, Ziðłowska B, Gieryk A, Tyminska A, Przewłocki R. Prenatal exposure to valproic acid disturbs the enkephalinergic system functioning, basal hedonic tone, and emotional responses in an animal model of autism. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Sep;193(4):547-55. doi: 10.1007/s00213-007-0795-y. Epub 2007 May 13. PMID: 17497229.
- Taleb A, Lin W, Xu X, Zhang G, Zhou QG, Naveed M, Meng F, Fukunaga K, Han F. Emerging mechanisms of valproic acid-induced neurotoxic events in autism and its implications for pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111322. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111322. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33761592.
- Tremblay MW, Jiang YH. DNA Methylation and Susceptibility to Autism Spectrum Disorder. *Annu Rev Med.* 2019 Jan 27;70:151-166. doi: 10.1146/annurev-med-120417-091431. PMID: 30691368; PMCID: PMC6597259.
- Triyasakorn K, Ubah UDB, Roan B, Conlin M, Aho K, Awale PS. The Antiepileptic Drug and Toxic Teratogen Valproic Acid Alters Microglia in an Environmental Mouse Model of Autism. *Toxics.* 2022 Jul 9;10(7):379. doi: 10.3390/toxics10070379. PMID: 35878284; PMCID: PMC9319720.
- Tung EW, Winn LM. Valproic acid increases formation of reactive oxygen species and induces apoptosis in postimplantation embryos: a role for oxidative stress in valproic acid-induced neural tube defects. *Mol Pharmacol.* 2011 Dec;80(6):979-87. doi: 10.1124/mol.111.072314. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21868484.
- Wang CC, Chen PS, Hsu CW, Wu SJ, Lin CT, Gean PW. Valproic acid mediates the synaptic excitatory/inhibitory balance through astrocytes--a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Apr 27;37(1):111-20. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.017. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22343008.
- Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, Yusuf A, Shih A, Elsabbagh M. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* 2022 May;15(5):778-790. doi: 10.1002/aur.2696. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35238171; PMCID: PMC9310578.

## РЕЗЮМЕ

## ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА В МОДЕЛИРОВАНИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Багдасарян Э.А.

ЕГМУ, Лаборатория нейронаук

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра (РАС), вальпроевая кислота, ингибитор гистоновой деацетилазы, синаптогенез, окислительный стресс, повторяющееся поведение, трудности социального взаимодействия.

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это нарушения нейроразвития, проявляющиеся в виде затруднений социального взаимодействия, повторяющегося поведения и ограниченных интересов. Глобальная распространенность аутизма составляет примерно 1 на 100 человек, и этот показатель растет, особенно в Северной Америке, где он достиг 1 на 44. Несмотря на обширные исследования, точный патогенез РАС остается неясным, хотя основными факторами считаются генетические, эпигенетические и экологические. В животных моделях РАС, таких как индукция вальпроевой кислотой (ВПА), исследуются молекулярные, биохимические и поведенческие изменения, связанные с РАС. ВПА, противоэпилептическое средство с ингибирующими свойствами

по отношению к гистондеацетилазе, влияет на эпигенетическую регуляцию, что приводит к изменениям в синаптическом и нейрональном развитии у животных, аналогичным признакам РАС у людей. Исследования подчеркивают влияние ВПА на окислительный стресс и изменения в синапсах, затрагивая экспрессию белков, таких как VGAT, и снижая ингибиторную синаптическую передачу. Также отмечено, что антиоксиданты, такие как астаксантин, могут улучшить поведенческие симптомы РАС в этих моделях. Цель статьи – обзор синаптических изменений в моделях РАС, вызванных ВПА, с акцентом на потенциальную роль окислительного стресса и изменений ацетилирования гистонов, вызванных ВПА. Это исследование дает представление о патогенезе РАС, создавая основу для изучения новых терапевтических подходов для снижения рисков РАС и повышения эффективности лечения.

## SUMMARY

## VALPROIC ACID IN MODELING AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Baghdasaryan E.A.

YSMU, Neuroscience Laboratory

**Keywords:** autism spectrum disorders, valproic acid, histone deacetylase inhibitor, synaptogenesis, oxidative stress, repetitive behavior, social interaction difficulties.

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders, characterized by impaired social interaction, repetitive behaviors, and restricted interests. The global prevalence of autism is approximately 1 in 100, with an increasing trend, particularly in North America, where it has reached 1 in 44. Despite extensive research, ASD's pathogenesis remains unclear, though genetic, epigenetic, and environmental factors play key roles. In ASD animal models, such as those induced with valproic acid (VPA), researchers study ASD's molecular, biochemical, and behavioral alterations. VPA, an antiepileptic drug with histone deacetylase inhibition properties, influences epigenetic

regulation, leading to synaptic and neural development changes that resemble ASD traits in humans. Research highlights VPA's effects on oxidative stress and synaptic changes, including impacts on proteins like VGAT and reductions in inhibitory synaptic transmission. Studies also suggest that antioxidants like astaxanthin may improve ASD-related behavioral symptoms in these models. This article aims to review synaptic changes in VPA-induced ASD models, with a focus on the role of VPA-induced oxidative stress and histone acetylation alterations. These findings offer insights into ASD pathogenesis, providing a foundation for exploring novel therapeutic approaches to mitigate ASD risks and improve treatment outcomes.