

# Влияние вальпроламида на ориентировочно-исследовательское поведение мышей

**Малыгин А. С.**

*ординатор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии*

**Ломоносова И. А.**

*к.б.н., ассистент, кафедра управления и экономики фармации*

**Богомолова О. А.**

*ассистент, кафедра управления и экономики фармации*

**Демидова М. А.**

*д.м.н., профессор кафедры управления и экономики фармации*

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, 170100, г. Тверь, улица Советская, дом 4.*

**Автор для корреспонденции:** Ломоносова Ирина Александровна; **e-mail:** Itabira@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

В экспериментах на мышах исследовано влияние вальпроламида – нового противоэпилептического средства из группы амидных производных вальпроевой кислоты на ориентировочно-исследовательское поведение в тестах «Открытое поле» и «Темная/светлая камера». В результате эксперимента было выявлено, что новое противоэпилептическое средство вальпроламид при использовании в дозах 75 мг/кг и 150 мг/кг не оказывало достоверного влияния на ориентировочно-исследовательское поведение мышей. При однократном внутрибрюшинном введении в дозе 300 мг/кг повышались отдельные проявления исследовательской активности грызунов (горизонтальная двигательная активность при тестировании в открытом поле), а в дозе 450 мг/кг оказывалось угнетающее влияние на ориентировочные рефлексы у грызунов.

**Ключевые слова:** вальпроаты, противоэпилептические средства, ориентировочно-исследовательское поведение

**doi:** 10.29234/2308-9113-2018-6-4-109-119

## Введение

Одним из наиболее распространенных и социально значимых неврологических заболеваний является эпилепсия. По данным ВОЗ, во всем мире от него страдает около 50 млн человек, что составляет 0,5-1% населения. В настоящее время известно большое число основных (вальпроаты, карбамазепин, фенитоин, топирамат, леветирацетам) и дополнительных (ретигабин, перампанел, лакосамид и др.) противоэпилептических средств. Особенностью их применения является необходимость длительной, а нередко пожизненной терапии, в связи с чем к препаратам данной группы предъявляют особые

требования в отношении безопасности и влияния на качество жизни пациентов. Наиболее часто назначаемыми антиконвульсантами являются вальпроаты, основными показаниями к применению которых являются эпилепсия различных форм (большие и малые приступы, миоклоническая, тонико-клоническая и биполярная формы), а также эпилептический синдром [7,9]. Препараты вальпроевой кислоты обычно хорошо переносятся пациентами, однако при их использовании возможно развитие ряда серьезных неблагоприятных реакций, среди которых наиболее значимыми являются поражение печени и тератогенность. Кроме того, вальпроаты могут оказывать негативное влияние на ЦНС, в том числе снижать скорость психомоторных реакций и мышления, вызывать повышенную сонливость, поведенческие нарушения, изменение настроения, а при использовании в высоких дозах они обладают нейротоксичностью [8]. Экспериментально показано, что в дозах, близких к миорелаксантным, натрия вальпроат оказывает угнетающее влияние на ориентировочные рефлексы у грызунов [3]. В связи с этим важнейшим этапом доклинических испытаний новых противоэпилептических средств является оценка нейротоксичности и исследование влияния на поведенческие реакции подопытных животных.

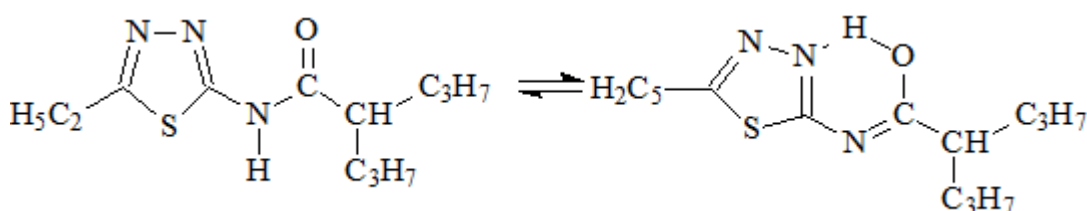
## Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния вальпрозоламида – нового противоэпилептического средства из группы амидных производных вальпроевой кислоты на ориентировочно-исследовательское поведение грызунов.

## Материалы и методы исследования

Объектом исследования явился вальпрозоламид (N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид), синтезированный в АО «Всероссийский научный центр по изучению безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна) проф. С. Я. Скачиловой [5]. По химической структуре вальпрозоламид представляет собой амидное производное вальпроевой кислоты и 1,3,4-тиадиазола (рис. 1).

Рис. 1. Химическая структура вальпрозоламида (N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид).



Экспериментальные исследования выполнены с использованием белых аутбредных мышей-самцов SHK массой 19-21 г. Животных содержали при постоянной температуре ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) и искусственном 12-часовом режиме дня и ночи (светлое время 08:00-20:00) со свободным доступом к воде и пище. Условия содержания подопытных животных соответствовали правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ [6]. Все эксперименты осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по проведению доклинических исследований лекарственных средств [4] с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Directive 2010/63/EU) при наличии разрешения этического комитета Тверского государственного медицинского университета.

Ориентировочно-исследовательское поведение грызунов изучали в тестах «Открытое поле» и «Темная/светлая камера» [2]. Тестирование проводили в светлое время суток (с 9 до 11 часов утра). Вальпрозамид вводили подопытным мышам внутривентрально за 40 мин до тестирования в дозах 75 мг/кг, 150 мг/кг, 300 мг/кг и 450 мг/кг. При выборе доз вальпрозамида учитывали, что значение  $DL_{50}$  (среднесмертельная доза) при внутривентральном введении мышам составляет 923 мг/кг (95% ДИ 837,9 – 1007,3), значение  $TD_{50}$  (среднетоксическая доза, при использовании которой неврологический дефицит в тесте вращающегося стержня отмечается у 50% животных) равно 452 мг/кг (95% ДИ 363,3 – 548,7), а  $ED_{50}$  (среднетерапевтическая доза, при использовании которой противоэпилептический эффект отмечается у 50% животных) и  $ED_{84}$  при пентилентетразоловых судорогах составляет 63,4 мг/кг (95% ДИ 29,6 – 97,2) и 128 мг/кг соответственно. В связи с тем, что вальпрозамид по химической структуре относится к вальпроатам, в качестве препарата сравнения использовали кислоту вальпроовую в дозе 150 мг/кг ( $ED_{50}$  – среднетерапевтическая доза, при использовании которой противоэпилептическая активность в тесте с подкожным введением пентилентетразола проявляется у 50% животных). Животные группы контроля получали изотонический раствор натрия хлорида.

Наблюдение за подопытными грызунами в установке «Открытое поле» (ООО «НПК Открытая наука», Россия) проводили в течение 5 минут с использованием видеокамеры, подвешенной на штатив над установкой. Установка для тестирования представляла собой круглую арену (диаметром 60 см со стенками высотой 30 см), расчерченную на 3 ряда секторов (центр, прецентральный и периферический) с 13 отверстиями (норками) диаметром 1 см в полу площадки. Подопытное животное помещали в один из секторов периферии площадки и позволяли свободно перемещаться в течение 5 минут при отсутствии экспериментатора в помещении. Анализ паттернов поведения проводили при изучении видеозаписи эксперимента. Регистрировали время нахождения в центральных и периферических секторах, число пересечений центральных и периферических секторов, вертикальных стоек, заглядываний в отверстия, боюсов, груминга и мочеиспусканий [1-2,4]. После каждого животного поверхность «открытого поля» тщательно промывали несколько раз и высушивали. Дополнительно оценивали поведение мышей в тесте

«Темная/светлая камера». Данный тест основан на естественном стремлении грызунов избегать ярко освещенных мест. Тестирование осуществляли с использованием установки «Темная/светлая камера» (ООО «НПК Открытая наука», Россия). Подопытных животных помещали в светлый отсек установки, регистрировали число перемещений между отсеками и время нахождения в темном и светлом отсеках камеры в течение 3-х минут наблюдения.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением программного обеспечения «AnalystSoft Inc., BioStat – программа статистического анализа. Версия 2009». Анализ вида распределения количественных признаков и проверку равенства дисперсий проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, в случае ненормального распределения использовали U-тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения 2-х относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, использовали точный критерий Фишера. В случаях нормального распределения данные представляли в виде  $m \pm SEM$  (среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего), в случаях ненормального распределения в виде – Me (LQ - UQ) (медиана, 25%-й и 75%-й квартили). За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

В тесте «Открытое поле» оценивали влияние вальпроламида на ориентировочно-исследовательскую активность и уровень тревожности мышей в условиях воздействия незначительного стрессового фактора (открытое освещенное пространство, новая обстановка). Основными паттернами, характеризующими ориентировочно-исследовательскую активность грызунов, являются горизонтальная двигательная активность (перемещение по площадке), а также обнюхивание краев и обследование (засовывание головы внутрь отверстий «по глаза») отверстий в полу арены (норковый рефлекс).

Анализ горизонтальной двигательной активности мышей группы контроля показал, что большая часть пересечений секторов (62,4%) приходилась на периферию арены, тогда как в середине (2/3 арены) и в центре арены грызуны совершали соответственно 32,3% и 5,3% пересечений секторов. В сериях опытов с введением вальпроатов большая часть перемещений подопытных животных также приходилась на периферию площадки. Так, было показано, что при однократном внутрибрюшинном введении вальпроламида в дозах 75 мг/кг, 150 мг/кг и 300 мг/кг на периферии арены грызуны совершали соответственно 70%, 62,2% и 67,5% пересечений секторов, что достоверно не отличалось от уровня горизонтальной активности животных контрольной группы и подопытных

мышей, получавших вальпроевую кислоту (150 мг/кг). Одновременно отмечено, что при введении вальпрозоламида в дозе 450 мг/кг ( $TD_{50}$  в тесте вращающегося стержня) у подопытных животных отмечалась шаткая, неустойчивая походка, уменьшение общего числа пересеченных секторов в среднем в 2,5 раза (t-критерий Стьюдента,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Большая часть времени (87,9%) и активности (72,8% пересеченных секторов) подопытных животных, получавших вальпрозоламид в дозе 450 мг/кг, приходились на периферию площадки (табл. 1).

**Таблица 1. Влияние вальпрозоламида и вальпроевой кислоты на горизонтальную двигательную активность мышей в тесте «Открытое поле»,  $m \pm SEM$**

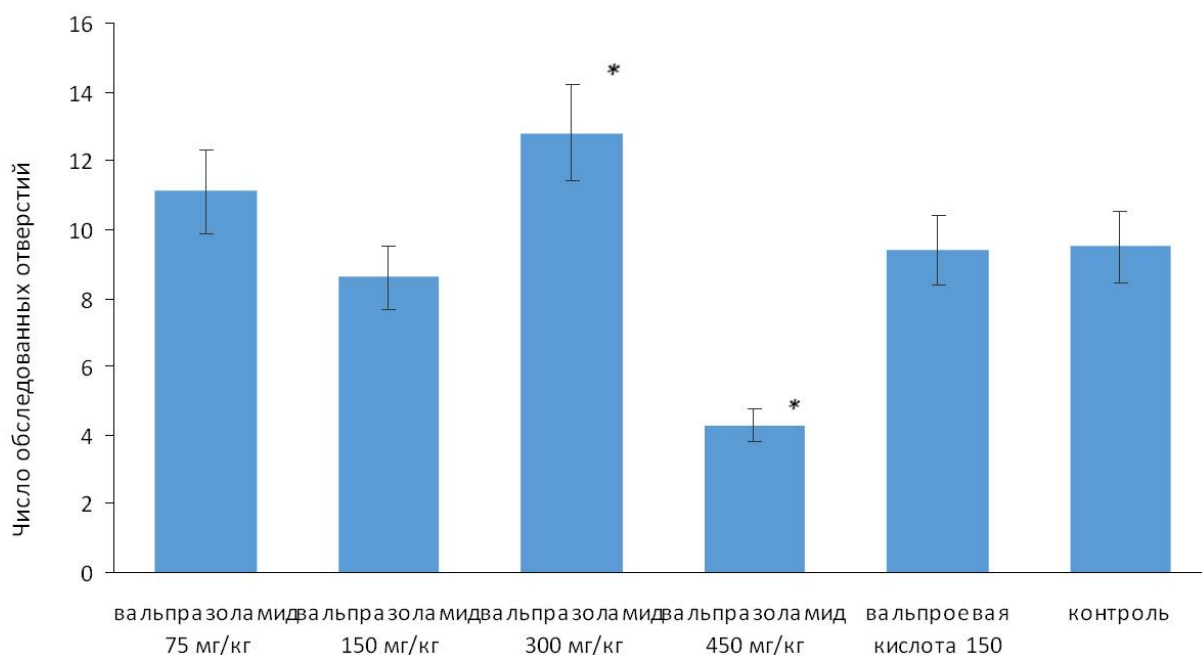
Серия опытов	Доза, мг/кг	Горизонтальная двигательная активность, число пересеченных секторов			
		центр арены	2/3 арены	периферия арены	всего
Вальпрозоламид	75	5,3 $\pm$ 1,3	29,7 $\pm$ 3,4	81,5 $\pm$ 8,1	116,5 $\pm$ 10,3
Вальпрозоламид	150	6,7 $\pm$ 1,4	38,5 $\pm$ 5,3	74,5 $\pm$ 6,7	119,7 $\pm$ 14,1
Вальпрозоламид	300	7,1 $\pm$ 1,6	34,3 $\pm$ 4,9	86,1 $\pm$ 9,9	127,5 $\pm$ 11,5
Вальпрозоламид	450	1,3 $\pm$ 0,5*	11,6 $\pm$ 4,4*	34,5 $\pm$ 4,3*	47,4 $\pm$ 5,6*
Вальпроевая кислота	150	3,6 $\pm$ 1,1	27,6 $\pm$ 6,4	77,6 $\pm$ 14,3	108,8 $\pm$ 19,4
Контроль (0,9% NaCl)	-	5,1 $\pm$ 1,2	33,2 $\pm$ 3,0	84,2 $\pm$ 9,3	122,4 $\pm$ 11,5

Примечание: \* - различия с контролем достоверны ( $p < 0,05$ , t-критерий Стьюдента).

Разновидностью ориентировочно-исследовательского поведения мышей является «норковый» рефлекс, который свидетельствует о способности животных исследовать открытое поле. Среднее число обследованных отверстий в полу площадки (норок) у мышей группы контроля составило 9,5 $\pm$ 1,2. В сериях опытов с введением вальпрозоламида (75 мг/кг и 150 мг/кг) и вальпроевой кислоты (150 мг/кг) значение данного показателя достоверно не отличалось от контроля ( $p > 0,05$ , t-критерий Стьюдента). Одновременно показано, что при введении вальпрозоламида в дозе 300 мг/кг исследовательская активность подопытных мышей незначительно повышалась, о чем свидетельствовало увеличение числа обследованных отверстий в среднем в 1,3 раза ( $p < 0,05$ , t-критерий Стьюдента) по сравнению с контролем, тогда как при введении вальпрозоламида в дозе 450 мг/кг исследовательская активность подопытных животных напротив достоверно ( $p < 0,05$ , t-критерий Стьюдента) угнеталась (в среднем в 2,2 раза) (рис.1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при применении в терапевтических для противосудорожной активности дозах вальпрозоламид не изменяет или повышает отдельные проявления исследовательской активности подопытных животных, тогда как в высоких дозах может угнетать ориентировочные рефлексы у грызунов.

**Рис.1.** Влияние вальпрозоламида (75 мг/кг, 150 мг/кг, 300 мг/кг и 450 мг/кг) и вальпроевой кислоты (150 мг/кг) на норковый рефлекс (число обследованных отверстий в полу площадки) у мышей.



Примечание: \* – различия с контролем достоверны ( $p < 0,05$ , t-критерий Стьюдента).

Обращает на себя внимание тот факт, что угнетение ориентировочных рефлексов в тесте «Открытого поля» в сериях опытов с вальпрозоламидом отмечалось при его введении в дозе, вызывающей неврологический дефицит в тесте вращающегося стержня у 50% животных (450 мг/кг).

Вертикальную двигательную активность грызунов в тесте «Открытого поля» оценивали по числу вертикальных стоек, среди которых выделяли 2 разновидности: Climbing (вертикальные стойки с упором, при которых задние лапы животного остаются на полу арены, а передние упираются в стенку поля) и Rearing (вертикальные стойки без упора, при которых передние лапы остаются на весу). Вертикальные стойки у грызунов являются паттернами, характеризующими их эмоциональную тревожность. Отмечено, что общее число вертикальных стоек в группе контроля составило  $25,6 \pm 2,3$ , при этом превалировали стойки с упором (65,6%). Применение вальпрозоламида в терапевтических дозах и вальпроевой кислоты не влияло на вертикальную двигательную активность и соответственно на эмоциональную тревожность мышей, так как достоверных изменений общего числа вертикальных стоек и их структуры у подопытных животных, получавших вальпроаты, обнаружено не было. При введении вальпрозоламида в дозе 450 мг/кг у подопытных мышей отмечались только стойки с упором, число которых было в среднем в 4,5 раза ( $p < 0,05$ , t-тест Стьюдента) меньше, чем в контроле, что, вероятно, является проявлением нейротоксичности (табл. 2).

**Таблица 2. Влияние вальпрозоламида и вальпроевой кислоты на вертикальную двигательную активность у мышей в тесте «Открытое поле»,  $m \pm SEM$**

Серия опытов	Доза, мг/кг	Вертикальная двигательная активность, число стоек		Всего стоек
		Climbing	Rearing	
Вальпрозоламид	75	15,6 $\pm$ 1,7	7,4 $\pm$ 0,9	23,0 $\pm$ 2,1
Вальпрозоламид	150	14,5 $\pm$ 1,7	9,6 $\pm$ 0,9	24,1 $\pm$ 1,9
Вальпрозоламид	300	17,4 $\pm$ 4,7	10,0 $\pm$ 1,6	27,4 $\pm$ 3,4
Вальпрозоламид	450	3,7 $\pm$ 1,8*	-	3,7 $\pm$ 1,8*
Вальпроевая кислота	150	17,2 $\pm$ 4,9	7,0 $\pm$ 1,7	24,2 $\pm$ 3,1
Контроль (0,9% NaCl)	-	16,8 $\pm$ 2,5	8,8 $\pm$ 1,5	25,6 $\pm$ 2,3

Примечание: \* - различия с контролем достоверны ( $p < 0,05$ , t-критерий Стьюдента).

Одним из характерных, стереотипных компонентов поведения грызунов является реакция груминга (чистки шерсти). Эта реакция возникает в ответ на неспецифические раздражители, не связанные с загрязнением животных. Груминг появляется в ситуациях, связанных с действием различных раздражителей или в ситуациях, приводящих к повышению уровня возбуждения животных. Короткий груминг проявляется 1-2 быстрыми круговыми движениями лап вокруг носа и небольшой области около него, а длительный – умыванием области глаз, заведением лап за уши и переходом на умывание всей головы, лап, боков, туловища, аногенитальной области, хвоста. Отмечено, что мыши контрольной группы наиболее часто совершали короткий груминг, однократный длительный груминг отмечался у 83% подопытных животных контрольной группы. В сериях опытов с введением вальпрозоламида в дозах 75 мг/кг, 150 мг/кг и 300 мг/кг достоверных изменений частоты короткого и длительного груминга у подопытных мышей обнаружено не было, тогда как при введении вальпрозоламида в дозе 450 мг/кг и вальпроевой кислоты в дозе 150 мг/кг отмечалось достоверное уменьшение актов короткого груминга соответственно в 2 раза и 3 раза ( $p < 0,05$ , U-тест Манна-Уитни) по сравнению с контролем. В серии опытов с введением вальпроевой кислоты уменьшение числа короткого груминга компенсировалось увеличением длительного ( $p < 0,05$ , U-тест Манна-Уитни) (табл. 3).

**Таблица 3. Влияние вальпрозоламида и вальпроевой кислоты на частоту груминга и дефекации у мышей в тесте «Открытое поле»,  $Me (LQ - UQ)$**

Серия опытов	Доза, мг/кг	Груминг		Дефекация, болюсы
		Короткий	Длительный	
Вальпрозоламид	5	7 (6-8)	1 (0-1)	1 (0-1)
Вальпрозоламид	150	6 (5-8)	1 (1-1)	0 (0-1)
Вальпрозоламид	300	7 (6-8)	1 (1-1)	0 (0-1)
Вальпрозоламид	450	3 (3-4)*	0 (0-1)	1 (0-1)
Вальпроевая кислота	150	2 (2-3)*	2 (2-2)*	0 (0-1)
Контроль (0,9% NaCl)	-	6 (5-8)	1 (1-1)	0 (0-1)

Примечание: \* - различия с контролем достоверны ( $p < 0,05$ , U-тест Манна-Уитни).



Полученные данные подтверждают тот факт, что вальпрозоламид в дозе 450 мг/кг ( $TD_{50}$  в тесте вращающегося стержня) оказывает угнетающее влияние на ЦНС. При использовании в терапевтических для противоэпилептической активности дозах новое производное вальпроовой кислоты не оказывает достоверного влияния на частоту груминга и дефекации у грызунов в условиях воздействия на них стрессового фактора в виде открытого освещенного пространства в тесте «Открытого поля».

Влияние вальпрозоламида на ориентировочно-исследовательское поведение грызунов оценивали также с использованием установки «Тёмная/светлая камера», состоящей из «безопасного» тёмного и ярко освещённого светлого отсеков с отверстием для перехода из одного отсека в другой. Тест «Тёмная/светлая камера» основан на врождённом избегании грызунами ярко освещённых мест (норковый рефлекс) и на спонтанном ориентировочно-исследовательском поведении животных. Модель создает конфликтную ситуацию для мыши, которая склонна исследовать незнакомую область, однако, первоначально хочет избежать неизвестного (неофобия). Конфликт создается между естественным ориентировочно-исследовательским поведением и реакцией избегания неизвестного. Установку используют для оценки тревожного поведения грызунов. Интервал времени, проведенного в тёмном отсеке, коррелирует с уровнем тревожности, тогда как число выходов и время обследования освещённого отсека – показатели склонности к риску и исследовательской активности. При низком уровне тревоги увеличивается число переходов между темным и светлым отсеками камеры.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что однократное внутрибрюшинное введение вальпрозоламида в дозах 75 мг/кг, 150 мг/кг и 300 мг/кг не влияло на уровень тревожности и ориентировочно-исследовательское поведение мышей в тесте «Тёмная/светлая камера». Об этом свидетельствовало отсутствие достоверных изменений в числе переходов между камерами и времени нахождения грызунов в светлой камере в сериях опытов с введением вальпрозоламида в различных дозах (критерий Краскела-Уоллиса,  $p=0,306$ ). При однократном внутрибрюшинном введении вальпрозоламида в дозе 450 мг/кг отмечено достоверное уменьшение времени нахождения подопытных животных в светлой камере и уменьшение числа переходов из камеры в камеру по сравнению с контролем ( $p<0,05$ , U-тест Манна-Уитни). (таб.4).

**Таблица 4. Число переходов из камеры в камеру и время нахождения мышей в светлой камере (при внутрибрюшинном введении вальпрозоламида и вальпроовой кислоты в тесте «Тёмная/светлая камера»,  $Me (LQ - UQ)$ )**

Серия опытов	Доза, мг/кг	Число переходов	Время нахождения в светлой камере, с
Вальпрозоламид	75	8 (7-10)	87 (79-93)
Вальпрозоламид	150	10 (6-12)	97 (94-105)
Вальпрозоламид	300	12 (9-14)	113 (91-115)
Вальпрозоламид	450	4 (2-5)*	39 (31-47)*
Вальпроевая кислота	150	12 (8-12)	136 (117-141)*
Контроль	-	8 (7-11)	96 (87-103)

Примечание: \* – различия с контролем достоверны ( $p<0,05$ , U-тест Манна-Уитни).



Полученные данные подтверждают сведения о том, что в высоких дозах вальпрозоламид так же, как и другие противоэпилептические средства из группы производных вальпроевой кислоты может вызывать угнетение центральной нервной системы.

## Выводы

Новое противоэпилептическое средство вальпрозоламид при использовании в дозах 75 мг/кг и 150 мг/кг (терапевтические дозы при пентилентетразоловых судорогах) не оказывал достоверного влияния на ориентировочно-исследовательское поведение мышей в тестах «Открытое поле» и «Темная/светлая камера». При однократном внутривентральном введении в дозе 300 мг/кг (терапевтическая доза при судорогах, индуцированных максимальным электрошоком) повышал отдельные проявления исследовательской активности грызунов (горизонтальную двигательную активность при тестировании в открытом поле). Незначительное усиление исследовательской активности подопытных мышей отмечалось также при введении вальпроевой кислоты в дозе, равной  $ED_{50}$  при пентилентетразоловых судорогах (150 мг/кг). Угнетающее влияние на ориентировочные рефлексы у грызунов вальпрозоламид оказывал при использовании в дозе, близкой к значению  $TD_{50}$ , вызывающей неврологический дефицит в тесте вращающегося стержня у 50% животных (450 мг/кг).

## Список литературы

1. Богомолова О.А., Демидова М.А. Влияние новых производных 3-оксипиридина на ориентировочно-исследовательское поведение крыс. *Верхневолжский медицинский журнал* 2015; 14 (4):33-37.
2. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л, Крайнева В.А Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2017; 3:14-19.
3. Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препаратов. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2003; 66 (6): 20-23.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. 944 с.
5. Патент 2651572 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/433 N-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-пропилпентанамид, обладающий противоэпилептической и обезболивающей активностями. С.Я. Скачилова, А.С.Малыгин, Н.С.Попов [и др.]; заявитель и патентообладатель ОАО ВНЦ БАВ. – № 267288; заявл. 13.03.2018; опубл. 20.11.2018, Бюл. № 32. – 1 с.
6. Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н "Правила надлежащей лабораторной практики"
7. Фрейдкова Н.В., Пылаева О.В., Мухин К.Ю. Вальпарин ХР в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев). *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(3): 37-42.
8. Шнайдер Н.А. Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016; 8(2): 94-99.

9. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2012; 16 (10): 695-714.

## Impact of Valprazolamide on the Exploratory Behavior in Mice

**Malygin A. S.**

*Resident Physician, Chair for Pharmacology and Clinical Pharmacology*

**Lomonosova I. A.**

*Cand. Biol. Sci. Assistant, Chair for Management and Economic of Pharmacy*

**Bogomolova O. A.**

*Assistant, Chair for Management and Economic of Pharmacy*

**Demidova M. A.**

*Doctor of Medicine, Full Professor, Head, Chair for Management and Economic of Pharmacy*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Corresponding Author:** Lomonosova Irina; **e-mail:** Itabira@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

The effect of valprazolamide, a new antiepileptic agent from the group of amide derivatives of valproic acid, on the exploratory behavior of mice in "open field" test and a "dark/light transition" test was studied. As a result of the experiment, it was revealed that the new antiepileptic drug valprazolamide, when used in doses of 75 mg/kg and 150 mg/kg, hadn't a significant effect on the orienting-exploratory behavior of mice. With a single intraperitoneal injection at a dose of 300 mg/kg, individual manifestations of rodent research activity increased (horizontal locomotor activity when tested in the open field), and at a dose of 450 mg / kg, it had a depressing effect on the orientation reflexes in rodents.

**Keywords:** valproates, antiepileptics, exploratory behavior

### References

1. Bogomolova O.A., Demidova M.A. Vliyaniye novykh proizvodnykh 3-oksipiridina na oriyentirovochno-issledovatel'skoye povedeniye krysa [The effect of new 3-hydroxypyridine derivatives on the orienting-exploratory behavior in rats]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal [Upper Volga Medical Journal]* 2015; 14 (4): S. 33-37. (In Russ.)
2. Voronina T.A., Garibova T.L., Krayneva V.A. Povedencheskiye eksperimental'nyye modeli depressii [Behavioral experimental models of depression]. *Farmakokinetika i farmakodinamika [Pharmacokinetics and Pharmacodynamics]* 2017; 3: 14-19. (In Russ.)
3. Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M. Eksperimental'naya kharakteristika neyrotropnogo spektra nekotorykh antiepilepticheskikh preparatov [Experimental characterization of the neurotropic spectrum of some anti-epileptic drugs]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]* 2003; 66 (6): 20-23. (In Russ.)
4. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Moscow: Grif i K., 2012. 944 s. (In Russ.)

5. Pat. 2651572 Rossiyskaya Federatsiya, MPK A 61 K 31/433 N- (5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) -2-propilpentanamid, obladayushchiy protivoepilepticheskoy i obezbolivayushchey aktivnostyami / S.Ya. Skachilova, A.S.Malygin, N.S.Popov [i dr.]; zayavitel' i patentoobladatel' OAO VNTS BAV. – № 267288; zayavl. 13.03.2018; opubl. 20.11.2018, Byul. № 32. [Patent 2651572, Russian Federation, IPC A 61 K 31/433 N- (5-Ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) - 2-propylpentanamide, which has antiepileptic and analgesic activities. S.Y. Skachilova, A.S. Malygin, N.S. Popov [et al.]; applicant and patent holder of JSC VNTS BAV. – № 267288; declare 03/13/2018; publ. 11/20/2018 Bull. No. 32.]
6. Prikaz MZ RF ot 01.04.2016 № 199n "Pravila optimal'noy laboratornoy praktiki" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.04.2016 No. 199n "Rules of Good Laboratory Practice"] (In Russ.)
7. Freydikova N.V., Pylayeva O.V., Mukhin K.Yu. Val'parin KHR v lechenii epilepsii (obzor literatury i opisaniya klinicheskikh sluchayev) [Valparin KHR in the treatment of epilepsy (review of the literature and description of clinical cases)]. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii [Russian Journal of Pediatric Neurology]* 2015; 10 (3): 37-42. (In Russ.)
8. Shnayder N.A. Dmitrenko D.V. Khronicheskaya intoksikatsiya val'proyevooy kislotoy v epileptologii: diagnostika i lecheniye [Chronic intoxication with valproic acid in epileptology: diagnosis and treatment]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]* 2016; 8 (2): 94-99. (In Russ.)
9. Perukka Ye. Farmakologicheskiye i terapevticheskiye svoystva val'proata: rezyume posle 35 let klinicheskogo opyta. *CNS Drugs* 2012; 16 (10): 695-714.