

PHƠI NHIỄM TRƯỚC SINH VỚI AXIT VALPROIC GÂY THAY ĐỔI HÀNH VI Ở CHUỘT CỎNG

Trần Thị Quỳnh Trang^{1,2}, Đào Thu Hồng^{1,2}, Nguyễn Lê Chiến¹, Trần Hải Anh^{1*}

TÓM TẮT: Với mục tiêu gây mô hình thực nghiệm bệnh tự kỷ trên chuột cống. Nghiên cứu đã sử dụng chuột cống trắng tiêm phúc mạc axit valproic (VPA) liều 500 và 600 mg/kg thể trọng vào ngày 12,5 của thai kỳ và đánh giá sự thay đổi hành vi của chuột con. Kết quả cho thấy (1) chuột con có biểu hiện khiếm khuyết về phát âm; (2) ảnh hưởng tới khả năng di chuyển chú ý; (3) tiếp xúc trong giai đoạn mang thai với VPA dường như không gây ảnh hưởng tới khả năng học tập, ghi nhớ nhưng làm ảnh hưởng tới sự linh hoạt của chú ý, trí nhớ. Từ đó, có thể thấy phơi nhiễm với VPA liều 500 và 600 mg/kg thể trọng gây ra những thay đổi về chức năng giao tiếp và nhận thức trên chuột cống con. Do vậy, có thể áp dụng các liều VPA này để tạo những biểu hiện hành vi dạng tự kỷ thực nghiệm trên chuột cống.

Từ khóa: axit valproic, tự kỷ, hành vi, chuột cống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tự kỷ là chứng bệnh thuộc nhóm các rối loạn phát triển tâm thần lan tỏa, kéo dài trong cuộc sống và đặc trưng bởi sự suy giảm khả năng hòa nhập xã hội, suy giảm khả năng giao tiếp, có những hành vi lặp khuôn, lặp lại và những quan tâm mang tính hạn hẹp.

Dù đã được mô tả trong y văn từ những năm 40 của thế kỷ 19 và trong những năm gần đây bệnh này mắc với tỷ lệ đang tăng nhanh và đã nhận được nhiều sự quan tâm, nghiên cứu, nhưng căn nguyên của bệnh cho tới nay vẫn chưa xác định được thấu đáo [1], [5]. Những phát hiện về bệnh nguyên tự kỷ cho thấy có sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố về gen với ảnh hưởng mạnh mẽ từ những yếu tố trong môi trường [9].

Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho thấy trẻ bị tiếp xúc với axit valproic (VPA) trong giai đoạn bào thai khi sinh ra có nguy cơ xuất hiện các biểu hiện

bất thường về phát triển, gọi chung là hội chứng "valproate thai nhi" và tăng nguy cơ bị rối loạn phổ tự kỷ [2]. Hơn nữa, động vật phơi nhiễm thai kỳ với VPA cũng dẫn đến những thay đổi hành vi và bệnh học với đặc điểm tương tự như các biểu hiện quan sát được trên bệnh nhân tự kỷ. Gây mô hình bệnh trên động vật thực nghiệm bằng VPA [3] để giúp tìm hiểu sâu hơn về cơ chế bệnh sinh và các biện pháp can thiệp là một phương pháp hữu ích.

Do vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu gây mô hình thực nghiệm bệnh tự kỷ trên chuột cống. Động vật bị phơi nhiễm với VPA ở các mức liều khác nhau trong giai đoạn bào thai và được đánh giá các thay đổi về một số chức năng và hành vi như phát âm, tương tác xã hội hay thay đổi về học tập và trí nhớ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

20 chuột cống cái và 5 chuột cống đực do Ban cung cấp động vật thí nghiệm Học viện Quân y cung cấp được nuôi riêng biệt trong các hộp nhựa trong (kích thước 30×50×25 cm) với thức ăn và nước uống không hạn chế. Nhiệt độ phòng nuôi được

¹ Học viện Quân y

² Đại học Y dược Hải Phòng

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Trần Hải Anh

Email: anhhtr@yahoo.com

Ngày nhận bài: 7/9/2016

Ngày nhận bài phản biện: 20/9/2016

Ngày chấp nhận đăng: 23/9/2016

duy trì ổn định ở 23–24°C, độ ẩm 60–70% và chu kỳ sáng tối 12h/12h (bật đèn 7h00; tắt đèn 19h00).

Các quy trình thực nghiệm và chăm nuôi động vật tuân theo quy định của Ban cung cấp động vật thí nghiệm Học viện Quân y về việc chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm.

Chuột cái được theo dõi, quan sát cơ quan sinh dục ngoài hàng ngày để xác định chu kỳ sinh dục. Trong giai đoạn tiền động dục và động dục, chuột cái được cho ghép đôi với chuột đực trong 1 đêm (từ 19h00 tới 7h00 sáng hôm sau). Sáng hôm sau nếu thấy nút âm đạo và các ngày tiếp theo chuột có biểu hiện hành vi làm ổ, thể trọng tăng và dừng chu kỳ động dục thì thời điểm bắt đầu ghép đôi được xác định là ngày 0 của thai kỳ. Ngày thứ 12,5 của thai kỳ chuột mẹ được chia ngẫu nhiên vào các nhóm khác nhau: nhóm chứng (Chứng) được tiêm phúc mạc dung dịch NaCl 0,9% liều 0,02 ml/g thể trọng, nhóm VPA được tiêm dung dịch natri valproate liều 500 mg/kg (VPA500) và 600 mg/kg thể trọng (VPA600). Chuột con từ các chuột mẹ này sinh ra được chia vào các nhóm tương ứng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương tiện và hóa chất

Natri valproate do hãng Sigma Aldrich (Đức) và NaCl 0,9% dịch truyền do hãng BRAUN tại Việt Nam sản xuất.

Thiết bị nghiên cứu hành vi gồm: hệ thống dò và ghi siêu âm (máy dò siêu âm D230 (Pettersen, Thụy Điển), phần mềm ghi âm Audacity và phân tích âm Raven Pro 1.5 (the Cornell Lab of Ornithology, Mỹ); mê lộ ba buồng, và mê lộ nước Morris. Sử dụng một camera kết nối với máy tính có phần mềm Any-maze (Stoelting, Mỹ) để ghi và phân tích các hành vi của động vật.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

Các chuột con được nuôi cùng chuột mẹ tại mỗi lồng riêng biệt, cai sữa từ 23 ngày tuổi và được tách nuôi riêng con đực và con cái. Hành vi của chuột được đánh

giá ở giai đoạn sơ sinh (phát âm siêu âm) và sau 52 ngày tuổi (tương tác xã hội và mê lộ nước Morris).

Phát âm siêu âm khi bị tách mẹ: chuột con khi cách ly với chuột mẹ được đặt vào một đĩa thủy tinh đường kính 10 cm trong buồng cách âm (D35 x R22 x C30 cm). Âm siêu âm do chuột phát ra trong thời gian 10 phút được đầu dò thu lại và chuyển lưu trữ tại máy tính trung tâm. Chuột sơ sinh sau quá trình thí nghiệm được đưa trở về ổ. Chỉ số nghiên cứu gồm số cuộc phát âm và thời gian của cuộc phát âm có tần số trên 30 kHz - là các cuộc phát âm mang ý nghĩa giao tiếp, được chuột con phát ra khi bị tách đàn để gọi chuột mẹ. Còn các âm siêu âm nhưng tần số dưới 30 kHz được cho là không mang ý nghĩa giao tiếp [7] và do vậy không được phân tích trong nghiên cứu này.

Bài tập tương tác xã hội trong mê lộ ba buồng: cấu tạo của mê lộ gồm 3 buồng có cửa thông nhau, buồng trung tâm trống và 2 buồng bên có đặt các lồng giao tiếp bằng kim loại nhỏ. Vùng giao tiếp (VGT) là một diện rộng 2 cm bao quanh lồng giao tiếp. Đầu tiên, chuột được làm quen, khám phá thiết bị trong 10 phút. Trong phiên tập thứ nhất: lồng giao tiếp ở buồng 1 đặt một chuột lạ cùng giới, chuột nghiên cứu được đặt vào buồng trung tâm và cho tự do khám phá các buồng trong 10 phút. Ở phiên tập tiếp theo, đặt tiếp một chuột lạ cùng giới khác vào lồng giao tiếp trong buồng 2, chuột nghiên cứu ban đầu được đặt vào buồng trung tâm và được tự do khám phá các buồng trong 10 phút. Chỉ số nghiên cứu gồm số lần, thời gian vào các vùng giao tiếp [6].

Bài tập đánh giá trí nhớ không gian trong mê lộ nước Morris: mê lộ nước Morris là một thùng kim loại hình trụ tròn đường kính 100 cm, cao 30 cm, bên trong đổ nước ngập 25 cm và được chia làm 4 góc phần tư. Bền đổ làm bằng nhựa trong đặt ở trung

tâm một góc phần tư và chìm dưới mặt nước 0,5 cm. Trên tường buồng thí nghiệm có một số vật mốc đặt tại những vị trí chuột có thể dễ dàng quan sát được. Chuột được làm quen với mê lộ nước trong ngày đầu. Trong 6 ngày tiếp theo, chuột được thả vào một góc phần tư bất kỳ, đầu hướng về phía thành mê lộ và phải bơi tìm bến đỗ trong thời gian tối đa 60 giây. Nếu tìm được bến đỗ thì chuột được lưu lại đó 15 giây; nếu sau 60 giây không tìm được bến đỗ thì chuột được đặt lên bến đỗ và để lại đó 15 giây, sau đó tiến hành các lần tập tiếp theo. Mỗi ngày chuột được tập 4 lần tương ứng với 4 góc phần tư. Chỉ số nghiên cứu gồm thời gian, quãng đường bơi tìm được bến

đỗ. Ở ngày 7, bỏ bến đỗ ra khỏi mê lộ nước và thả chuột vào góc phần tư (góc 2) đối diện góc từng có bến đỗ ở ngày 6 (góc 4). Động vật bơi trong thời gian 60 giây và phân tích thời gian chuột bơi ở từng góc phần tư [6].

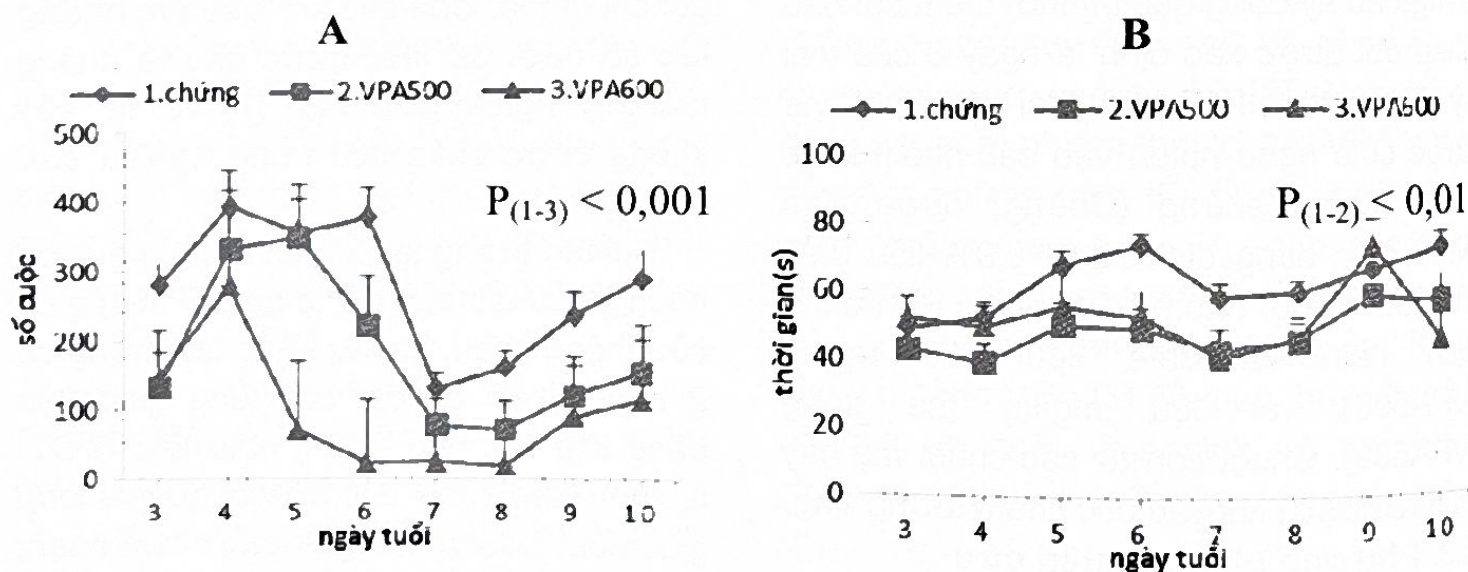
2.2.3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng các thuật toán thống kê trên phần mềm IBM SPSS Statistics 20.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Phát âm siêu âm

Hoạt động phát âm siêu âm ở các nhóm chuột được trình bày trên hình 1.



Hình 1. Số cuộc (A) và thời gian (B) phát âm của động vật trong 10 phút.

(So sánh $\bar{x} \pm SE$, $n_{\text{chứng}} = 45$, $n_{\text{VPA500}} = 17$, $n_{\text{VPA600}} = 10$).

Kết quả trên hình 1 cho thấy số cuộc phát âm có sự khác biệt rõ rệt theo ngày ($F_{(5,516; 380,583)} = 6,952$; $p < 0,001$, phương sai hỗn hợp) và theo nhóm chuột ($F_{(2;69)} = 7,833$; $p < 0,01$, phương sai hỗn hợp) nhưng không có sự tương tác giữa hai yếu tố này lên số cuộc phát âm của chuột. Kiểm định tương quan Games - Howell cho thấy chuột ở nhóm chứng có số cuộc phát âm nhiều hơn nhóm VPA600 ($p_{(1-3)} < 0,001$). Kết quả trên hình 1 cũng cho thấy chuột nhóm VPA500 cũng thể hiện xu hướng có số cuộc phát âm ít hơn nhóm chứng nhưng sự khác biệt chưa thực sự rõ ràng ($p > 0,05$).

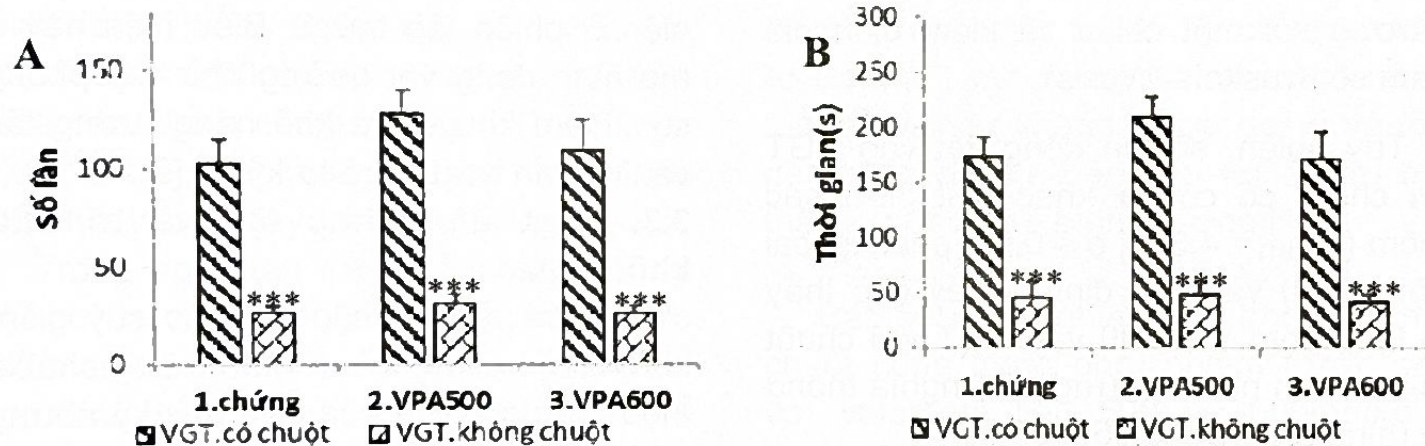
Tương tự, thời gian trung bình cuộc phát âm giữa các nhóm chuột cũng thể hiện sự khác biệt theo ngày ($F_{(5,752; 396,866)} = 4,968$; $p < 0,001$, phương sai hỗn hợp) và theo nhóm chuột ($F_{(2;69)} = 6,163$; $p < 0,01$, phương sai hỗn hợp) nhưng không có sự tương tác giữa hai yếu tố này lên thời gian trung bình cuộc phát âm của chuột. Kiểm định Tukey cho thấy chuột nhóm VPA500 có thời gian phát âm ngắn hơn ở nhóm chứng ($p_{(1-2)} < 0,01$), và cũng có xu hướng đó chuột nhóm VPA600 tuy chưa có sự khác biệt ($p_{(1-3)} > 0,05$).

Biểu hiện giảm số cuộc phát âm và thời gian phát âm của chuột con khi tách

khởi mệ cho thấy chuột nhóm VPA có khó khăn trong giao tiếp âm thanh. Hành vi này là biểu hiện của một trong ba triệu chứng chính trong mô hình gây bệnh tự kỷ [4], [9], [10].

3.2. Tương tác xã hội

Biểu hiện tương tác xã hội ở các nhóm chuột trong các phiên tập được trình bày trên các hình 2 và 3.



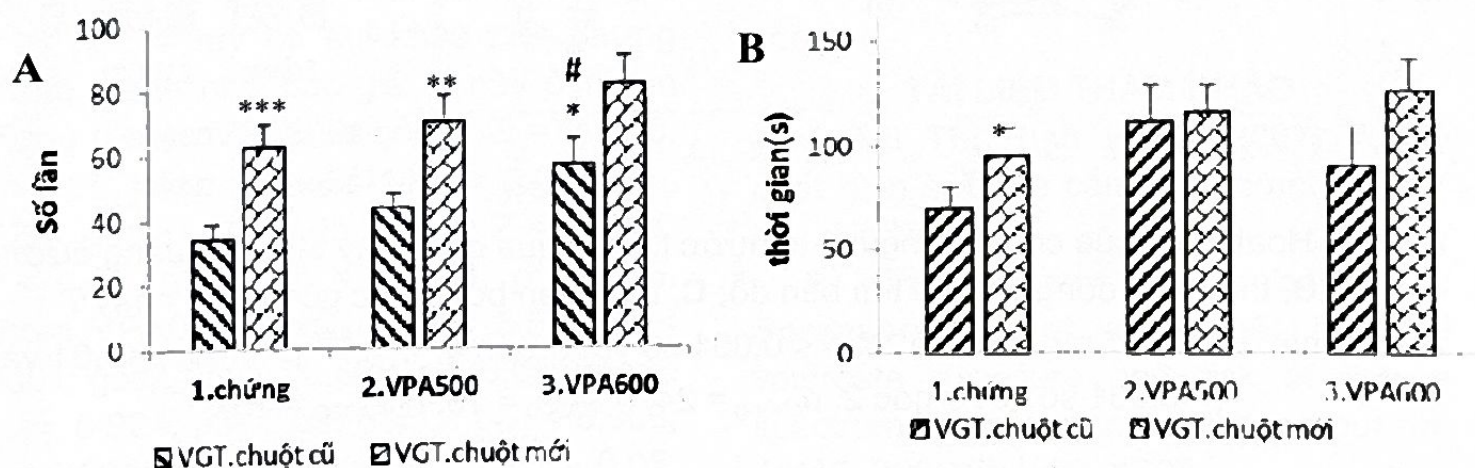
Hình 2. Hành vi tương tác xã hội của động vật trong phiên tập 1. **A**, số lần và **B**, thời gian động vật vào các vùng giao tiếp

(so sánh $\bar{x} \pm SE$, *** $p < 0,001$ với VGT có chuột. $n_{\text{chứng}} = 32$, $n_{\text{VPA500}} = 17$, $n_{\text{VPA600}} = 15$).

Kết quả về hoạt động tương tác xã hội của chuột trong mê lộ 3 buồng trong phiên tập 1 trên hình 2 cho thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm về số lần và thời gian các nhóm động vật ở VGT có chuột lạ (số lần: $\chi^2 = 2,567$, $p > 0,05$; thời gian: $\chi^2 = 1,539$, $p > 0,05$, kiểm định phi tham số Kruskal – Wallis).

Tuy vậy, ba nhóm chuột có số lần và thời gian ở VGT có chuột nhiều hơn VGT

không chuột (số lần: chứng, $Z = -4,327$, $p < 0,001$; VPA500, $Z = -3,527$, $p < 0,001$; VPA600, $t_{(14)} = 5,420$, $p < 0,001$; thời gian: chứng $Z = -4,003$; $p < 0,001$; VPA500 $Z = -3,574$, $p < 0,001$; VPA600 $t_{(14)} = 5,164$, $p < 0,001$. Kiểm định hai mẫu cặp T-test và kiểm định phi tham số Wilcoxon).



Hình 3. Hành vi tương tác xã hội của động vật trong phiên 2. **A**, số lần và **B**, thời gian động vật vào các vùng giao tiếp.

(So sánh $\bar{x} \pm SE$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ và *** $p < 0,001$ với VGT có chuột mới, # $p < 0,05$ so với ở nhóm chứng. $n_{\text{chứng}} = 32$, $n_{\text{VPA500}} = 17$, $n_{\text{VPA600}} = 15$).

Kết quả thể hiện trên hình 3 cho thấy trong phiên tập 2 không có sự khác biệt giữa các nhóm chuột về số lần và thời gian động vật ở vùng giao tiếp với chuột mới (số lần: $F_{(2,61)} = 1,373$, $p > 0,05$; thời gian: $Z = 2,837$, $p > 0,05$; phân tích phương sai một chiều và kiểm định phi tham số Kruskal – Wallis).

Tuy nhiên, số lần động vật vào VGT với chuột cũ có sự khác biệt giữa các nhóm ($F_{(2,61)} = 4,390$, $p < 0,05$, phương sai một chiều) và kiểm định Tukey cho thấy số lần nhóm VPA600 vào VGT với chuột cũ cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (hình 3A, $\# p < 0,05$).

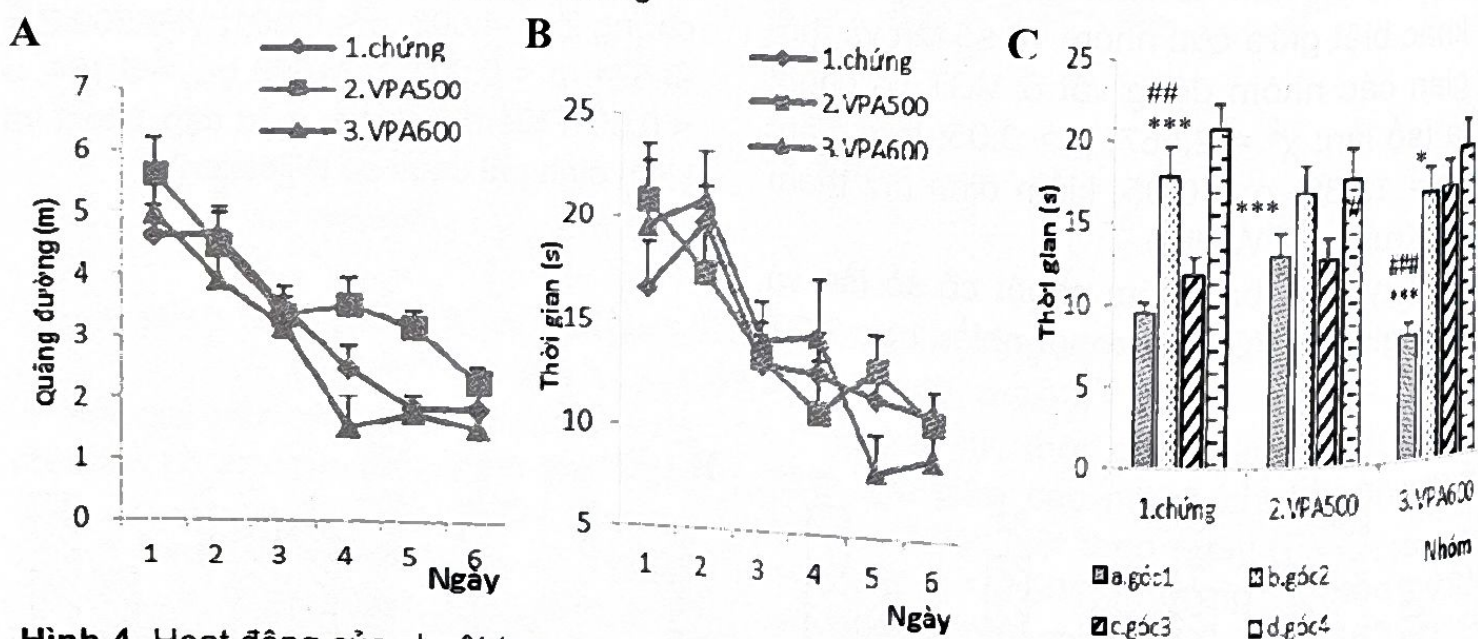
Cả ba nhóm động vật đều vào VGT có chuột mới nhiều hơn VGT có chuột cũ (nhóm chứng: $t_{(31)} = -4,094$, $p < 0,001$; VPA500: $t_{(16)} = -3,299$, $p < 0,01$; VPA600: $t_{(14)} = -2,164$, $p < 0,05$). Tuy nhiên, chỉ có động vật ở nhóm chứng lưu lại đây lâu hơn (nhóm chứng, $Z = -2,048$, $p < 0,05$) còn nhóm VPA500 và VPA600 không có

sự khác biệt rõ ràng (VPA500 $Z = -1,66$, $p > 0,05$; VPA600 $Z = -0,909$, $p > 0,05$; kiểm định phi tham số Wilcoxon).

Như vậy, hiện tượng giảm tương tác xã hội và giảm khả năng di chuyển chủ ý ở chuột VPA500 và VPA600 được thể hiện ở phiên tập thứ 2. Biểu hiện này ở mô hình động vật dường như mô phỏng sự khiếm khuyết về khả năng tương tác và tính linh hoạt ở trẻ tự kỷ [6],[9].

3.3. Hoạt động học tập và trí nhớ không gian

Với trẻ tự kỷ, mặc dù việc suy giảm khả năng học tập và trí nhớ không phải là triệu chứng chính của bệnh tự kỷ nhưng lại là khó khăn thường gặp trong chứng bệnh này. Nghiên cứu đánh giá hoạt động học tập và trí nhớ không gian ở các nhóm chuột qua bài tập trong mê lộ nước Morris được trình bày trên hình 4.



Hình 4. Hoạt động của chuột trong mê lộ nước Morris qua các ngày tập. **A**, quãng đường và **B**, thời gian động vật bơi tìm bèn nổi; **C**, thời gian bơi ở các góc trong ngày 7 (So sánh $\bar{x} \pm SE$, $\ast p < 0,05$ và $\ast\ast\ast p < 0,001$ so với ở góc 4; $\#$, $\#\ast$, $\#\ast\ast\ast p < 0,05$, $p < 0,01$ và $p < 0,001$ so với ở góc 2. $n_{\text{chứng}} = 24$, $n_{\text{VPA500}} = 16$, $n_{\text{VPA600}} = 15$).

Kết quả trên hình 4A cho thấy quãng đường động vật bơi tìm bèn nổi có sự khác biệt theo nhóm ($F_{(2; 50)} = 4,653$, $p < 0,05$) và theo ngày ($F_{(3,694; 184,682)} = 28,085$,

$p < 0,001$) nhưng không có sự tương tác giữa nhóm và ngày. Kiểm định Tukey cho thấy chuột ở nhóm VPA500 và VPA600 bơi quãng đường tương đương như chuột

ở nhóm chứng ($p_{(1-2)} > 0,05$, $p_{(1-3)} > 0,05$). Chuột nhóm VPA600 có quãng đường ngắn nhất và khác biệt có ý nghĩa so với giá trị này ở nhóm VPA500 ($p_{(2-3)} < 0,05$).

Thời gian các nhóm chuột bơi tìm bển đồ thể hiện trên hình 4B cho thấy có sự khác biệt theo ngày ($F_{(3,907; 195,367)} = 13,063$, $p < 0,001$) nhưng không khác biệt giữa các nhóm chuột ($F_{(2; 50)} = 0,028$, $p > 0,05$) cũng như không có sự tương tác giữa hai yếu tố này (phương sai hỗn hợp).

Trong ngày tập thứ 7, thời gian động vật bơi tại các vùng khi bỏ bển đồ được thể hiện trên hình 4C cho thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm ở góc 4 ($F_{(2;60)} = 0,925$, $p > 0,05$, phương sai một nhân tố). Tuy nhiên, thời gian nhóm chứng bơi ở góc 4 và góc 2 nhiều hơn các góc còn lại có ý nghĩa thống kê (góc₄₋₁: $Z = -4,675$, $p < 0,001$; góc₄₋₂: $Z = -1,058$, $p > 0,05$; góc₄₋₃: $Z = -3,534$, $p < 0,001$; góc₂₋₁: $Z = -3,394$, $p < 0,01$; góc₂₋₃: $Z = -1,889$, $p > 0,05$, kiểm định Wilcoxon).

Thực tế quan sát trong quá trình nghiên cứu cho thấy chuột nhóm chứng khi được thả vào góc 2 sẽ nhanh chóng bơi đến vị trí từng có bển đồ trong ngày 6 (góc 4). Khi không tìm được bển đồ ở đây, chúng sẽ bơi ngược về lại góc 2 rồi lại tìm bển đồ ở góc 4. Chuột các nhóm VPA thường không có chiến thuật tìm bển đồ rõ ràng và do vậy, thời gian bơi ở góc 2 và góc 4 tuy có sự khác biệt nhưng không mạnh như các giá trị này ở nhóm chứng (nhóm VPA500, góc₄₋₁: $Z = -1,448$, $p > 0,05$; góc₄₋₂: $Z = -0,414$, $p > 0,05$; góc₄₋₃: $Z = -2,120$, $p < 0,05$; góc₂₋₁: $Z = -2,121$, $p < 0,05$; góc₂₋₃: $Z = -1,164$, $p > 0,05$. Nhóm VPA600, góc₄₋₁: $t_{(14)} = 5,533$, $p < 0,001$; góc₄₋₂: $t_{(14)} = 0,886$, $p > 0,05$; góc₄₋₃: $t_{(14)} = 0,924$, $p > 0,05$; góc₂₋₁: $t_{(14)} = 5,988$, $p < 0,001$; góc₂₋₃: $t_{(14)} = -0,126$, $p > 0,05$. Kiểm định T- test và Wilcoxon).

Kết quả trên cho thấy trong giai đoạn học tập từ ngày 1 đến ngày 6, nhóm chuột phơi nhiễm VPA có khả năng học tập

tương đồng nhóm chứng [8]. Tuy nhiên ở ngày kiểm tra lại thấy chuột nhóm chứng có chiến thuật bơi chủ yếu ở góc 2 và góc 4- khác biệt so với nhóm VPA, gợi ý có sự khác biệt trong hoạt động gợi nhớ lại. Biểu hiện này dường như phản ánh đặc điểm trí nhớ của trẻ tự kỷ chỉ theo kiểu "chụp ảnh", mọi thông tin khi cần khó có thể lôi ra nếu không được gợi ý và khả năng liên hệ sự kiện bên ngoài với bản thân kém hơn trẻ bình thường [1].

4. KẾT LUẬN

Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy chuột cống trắng phơi nhiễm trước sinh với valproate liều 500 và 600mg/kg ở ngày 12,5 của thai kỳ có các biểu hiện:

Khiếm khuyết trong phát âm, thể hiện ở giảm số cuộc phát âm và thời gian trung bình cuộc phát âm.

Phơi nhiễm với VPA ảnh hưởng tới khả năng di chuyển chú ý, thể hiện qua giảm giao tiếp xã hội với chuột mới trong phiên tập thứ hai và biểu hiện này rõ ràng hơn với liều VPA 500 mg/kg cân nặng.

Tiếp xúc trong giai đoạn mang thai với VPA dường như không gây ảnh hưởng tới khả năng học tập, ghi nhớ nhưng làm ảnh hưởng tới sự linh hoạt của chú ý và trí nhớ thể hiện trong mê lộ nước Morris.

Từ các biểu hiện trên, có thể áp dụng các liều VPA này để tạo những biểu hiện hành vi dạng tự kỷ thực nghiệm trên chuột cống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Thị Bích Hạnh (2007) Tự kỷ phát hiện sớm và can thiệp sớm. NXB Y học, Hà Nội.
2. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. (2013) Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 309(16):1696–1703.
3. Chomiak T, Turner N, Hu B (2013) What we have learned about autism spectrum disorder from valproic acid.

Pathology Research International, 2013:1-8. Doi: 10.1155/2013/712758.

4. Krishnan D, Cromwell HC, Meserve L (2014) Effects of polychlorinated biphenyl (PCB) exposure on response perseveration and ultrasonic vocalization emission in rat during development. *Endocrine Disruptors*, 2:1, e969608, doi 10.4161/23273739.2014.969608

5. Gordon R (2012) Autism: a handbook for parents. Cal State University, Northridge.

6. Kim JW, Seung H, Kwon KJ, et al. (2014) Subchronic treatment of donepezil rescues impaired social, hyperactive, and stereotypic behavior in Valproic Acid-induced animal model of autism. *PLoS ONE*, 9(8): e104927.

7. Kromkhun P, Katou M, Hashimoto H, et al. (2013) Quantitative and qualitative analysis of rat pup ultrasonic vocalization sounds induced by a hypothermic stimulus. *Lab Anim Res.*, 29(2):77-83.

8. Markram K, Rinaldi T, La Mendola D, et al. (2008) Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 33:901-912.

9. Schneider T, Przewlocki R (2011) Environmental factors in the aetiology of autism – lessons from animals prenatally exposed to valproic acid. In: V. Eapen (ed.), *Autism - a Neurodevelopment Journey from Genes to Behavior* (pp. 213-250). InTech Open Access Publisher.

10. Wöhr M, Rouillet FI, Hung AY, et al. (2011) Communication impairments in mice lacking Shank1: reduced levels of ultrasonic vocalizations and scent marking behavior. *PLoS ONE*, 6(6):e20631.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được thực hiện nhờ kinh phí từ đề tài Nghị định thư của Bộ Khoa học Công nghệ (2109/QĐ-BKHCN) cho các nghiên cứu hợp tác giữa Học viện Quân y, Đại học Toyama và Đại học Y Kanazawa.

SUMMARY

PRENATAL EXPOSURE TO VALPROIC ACID ALTERED BEHAVIOURS IN RATS

Tran Thi Quynh Trang^{1,2}, Dao Thu Hong^{1,2}, Nguyen Le Chien¹, Tran Hai Anh¹

¹Vietnam Military Medical University

²Haiphong University of Pharmacy and Medicine

This study was conducted in order to model experimentally the autism in laboratory rats by intraperitoneal injection of valproic acid (VPA) dosed 500 and 600 mg/kg at 12.5 gestational day and assessed behavioral changes in pups. The results showed 1) a deficit in pup's ultrasound vocalization and 2) prenatal exposure to VPA impaired attention-switching ability. Though exposure to VPA during gestation seemed unaffected learning and memory abilities, but deteriorated their flexibility. Thus, prenatal exposure to VPA dosed 500 and 600 mg/kg compromised communicative and cognitive functions in rat's pups. Therefore, these doses could be used to replicate autism-like behavioral traits experimentally in rats.

Key words: valproic acid, autism, behaviour, rat.

Acknowledgements: This work was supported by a Vietnam Ministry of Science and Technology grant (2109/QĐ-BKHCN) for collaborative researches among Vietnam Military Medical University, University of Toyama, and Kanazawa Medical University.