

ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ
НА СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЗГА

© 2023 г. А. Н. Турсунов¹, Д. С. Васильев², *, Н. Н. Наливаева², **

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: dvasilyev@bk.ru

**E-mail: natalia.nalivaeva@outlook.com

Поступила в редакцию 23.06.2023 г.

После доработки 09.09.2023 г.

Принята к публикации 22.09.2023 г.

Вальпроевая кислота (вальпроат, ВА) уже несколько десятилетий широко используется как противоэпилептическое средство, а также в лечении биполярного аффективного расстройства. На протяжении многих лет способность ВА купировать эпилептические приступы разного характера связывали с усилением ГАМКергической нейротрансмиссии, угнетением глутаматергической нейротрансмиссии и общим снижением гиперактивности ЦНС путем воздействия на ионные каналы, однако точные механизмы реализации противосудорожного эффекта ВА до сих пор не ясны. С течением времени стало известно о влиянии ВА на другие нейромедиаторные системы, ферменты и внутриклеточные сигнальные пути, что, однако, не объясняет эффективность препарата в качестве антиконвульсанта и нормотимика, а лишь расширяет его фармакологический профиль. За последние 10 лет фокус интереса к ВА сместился в связи с его способностью изменять экспрессию генов как путем ингибирования деацетилаз гистонов, так и изменением уровня метилирования ДНК, и новые исследования скорее раскрывают альтернативные механизмы его действия, чем пытаются проверить и подтвердить ранее выдвинутые гипотезы.

Ключевые слова: вальпроевая кислота, эпилепсия, депрессия, расстройства аффективного спектра, регуляция экспрессии генов, ингибитор деацетилаз гистонов, нейропротекция

DOI: 10.31857/S0869813923100126, EDN: CSIKAO

ВВЕДЕНИЕ

Вальпроевая кислота (2-пропилпентановая кислота) — это насыщенная разветвленная одноосновная карбоновая кислота (рис. 1), синтезированная еще в 1881 г. Бертоном [1], но получившая применение в клинической практике лишь спустя практически целый век [2]. Фармакологическое действие вальпроевой кислоты и ее производных [3] обусловлено химическим сходством ее молекулы с такими нейромедиаторами, как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат (рис. 1).

Соли вальпроевой кислоты, именуемые вальпроатами (далее по тексту ВА), широко известны как противоэпилептические средства [3], применяются в терапии аффективных расстройств [4], в профилактике и купировании мигреней [5, 6], а также обладают слабовыраженным антидепрессивным эффектом [7]. ВА использу-

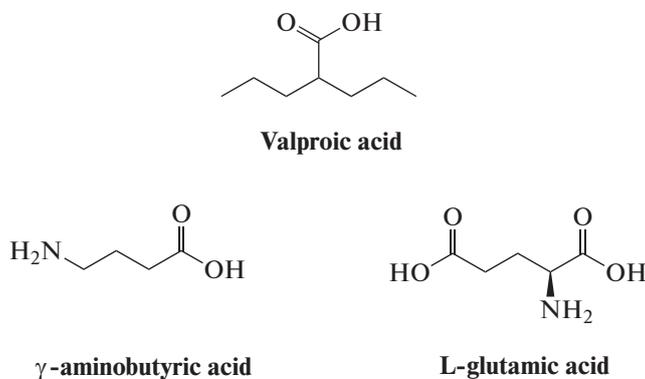


Рис. 1. Строение молекулы вальпроевой кислоты, а также нейромедиаторов – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутаминовой кислоты, с которыми вальпроевая кислота имеет элементы сходства, являясь разветвленной короткоцепочечной жирной кислотой.

ется для лечения практически всех типов эпилепсии, однако наибольшую эффективность он демонстрирует против абсансов, ювенильной миоклонической эпилепсии, а также против эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими приступами [8]. Стоит отметить, что ВА обладает наименьшим показателем аггравации среди всех используемых в клинической практике противосудорожных средств, что говорит о хорошей переносимости препарата [9, 10]. Однако, несмотря на то, что этот препарат используется в психиатрии и медицине уже более 60 лет, лишь немногие из механизмов действия ВА доказаны и не вызывают сомнений. В частности, одним из наиболее широко изучаемым и подтвержденным свойством ВА является способность ингибировать ацетилтрансферазы гистонов и влиять на состояние хроматина и экспрессию генов [11–13]. Судя по всему, именно способность вальпроата натрия влиять на эпигенетические механизмы экспрессии генов отличает его от других противосудорожных, нормотимических и противомигренозных препаратов и ответственна как за преимущества ВА перед ними, так и за нежелательные побочные эффекты.

Поскольку фармакокинетика ВА уже не раз подробно рассматривалась в литературе [14, 15], анализ его метаболизма и токсичности не входили в цели данного обзора, и основной акцент сделан на обсуждении молекулярных механизмов, обуславливающих его клинически значимые свойства.

ВАЛЬПРОАТ И ГАМКЕРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСМИССИЯ

Исторически сложилось, что противосудорожный эффект ВА чаще всего ассоциируется с воздействием на тормозную ГАМКергическую систему, т.к. введение ВА приводит к повышению концентрации ГАМК в мозге [16]. В попытках объяснить ГАМК-позитивный эффект ВА проводилось изучение наиболее вероятных механизмов, с помощью которых он мог бы осуществлять такое действие. В частности, было показано, что ВА повышает в срезах мозга активность глутаматдекарбоксилазы (GAD) – фермента, синтезирующего ГАМК из глутаминовой кислоты [17]. Введение ВА также снижало экспрессию транспортеров ГАМК GAT-1 и GAT-3 в гиппокампе крыс и повышало уровень глутамат-аспаратного транспортера (GLAST), приводя к повышению уровня ГАМК [18]. Также было отмечено, что наибольший эффект ВА на уровень ГАМК имеет место в обонятельных луковицах и гипоталамусе, которые характеризуются высокой активностью GAD и ГАМК-

трансаминазы (GABA-T) [19, 20]. Также экспериментально подтвердилось действие ВА на метаболические пути расщепления ГАМК [21, 22]. Несколько лет господствовало мнение, что ВА напрямую ингибирует GABA-T, катализирующую реакцию превращения ГАМК в янтарный (сукциниловый) полуальдегид [23], хотя повышение концентрации ГАМК в тканях при введении ВА обусловлено ингибированием дегидрогеназы янтарного полуальдегида (сукцинил-полуальдегид-дегидрогеназы, SSADH), которая окисляет янтарный полуальдегид до сукцината [22]. Накапливаясь в присутствии ВА, янтарный полуальдегид ингибирует прямую реакцию, катализируемую GABA-T, тем самым замедляя метаболизм ГАМК и увеличивая ее концентрацию.

Повышение уровня янтарного полуальдегида может стимулировать обратную реакцию GABA-T, в ходе которой янтарный полуальдегид конвертируется в ГАМК, приводя к еще большему повышению уровня нейромедиатора, что часто наблюдается у пациентов с дефицитом SSADH [24]. Исследования *in vitro* также подтвердили хоть и незначительное, но прямое ингибирование GABA-T миллимольными концентрациями ВА, однако *in vivo* данный эффект не наблюдается, т.к. такие крайне высокие концентрации недостижимы при введении терапевтических доз препарата [25].

Несмотря на большое количество исследований, в которых прием вальпроата увеличивает концентрацию ГАМК в нервной ткани и ликворе, существуют работы, в которых было продемонстрировано, что уровень ГАМК после хронического введения вальпроевой кислоты либо остается на базальном уровне, либо вовсе понижается. Так, было показано, что введение ВА пациентам со сложными фокальными эпилептическими приступами не изменяло уровень ГАМК в затылочной доле мозга (измерение нейромедиаторов проводилось *in vivo* с помощью ЯМР-спектроскопии) [26]. В другом исследовании [27] было показано, что хроническое введение ВА крысам понижало уровни ГАМК во всех исследованных отделах мозга.

Учитывая всю имеющуюся на данный момент информацию, можно предположить, что в основе противосудорожных свойств вальпроата лежит ГАМКергический механизм [28, 29], хотя имеющиеся данные свидетельствуют о более широком спектре его действия. Так, с использованием культур эмбриональных клеток мозга крыс, а также стволовых клеток человека было показано, что ВА существенно повышает нейрогенез и рост нейритов, превышая эффект BDNF, причем число ГАМК-положительных нейронов увеличивается почти в десять раз [30]. Такой избирательный нейрогенный эффект ВА рассматривается как возможный механизм терапевтического действия ВА [31].

ВАЛЬПРОАТ И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ НЕЙРОТРАНСМИССИЯ

Другое возможное объяснение противосудорожного действия ВА заключается во влиянии на глутаматергическую систему [32]. На данный момент считается, что вальпроевая кислота и ее соли подавляют кратковременную деполяризацию (ВПСП), вызванную активацией NMDA-рецепторов (далее NMDAR) глутамата [33]. NMDAR — это ионотропные рецепторы глутаминовой кислоты, обладающие высокой проницаемостью для ионов Ca^{2+} и принимающие непосредственное участие в долговременной потенциации (LTP) — процессе, который является молекулярной основой обучения и памяти. Гиперфункция NMDAR, особенно экстраинаптических, ассоциирована с эксайтотоксичностью, вызванной избытком ионов кальция в клетке. На организменном уровне гиперактивация глутаматергической системы может приводить к судорогам. Независимо друг от друга были получены данные о том, что у крыс ВА подавляет деполяризацию, ассоциированную с введением N-метил-D-аспартата (агонист NMDAR), в медиальной префронтальной ко-

ре крыс [34], в срезах гиппокампа [35], в клетках нейронов неокортекса *in vitro* [36] и в срезах миндалевидного тела (амигдалы) [37]. Угнетение NMDAR-опосредованной передачи сигналов может объяснить противоэпилептические свойства ВА.

Относительно других ионотропных глутаматных рецепторов считается, что ВА не подавляет ВПСР, ассоциированные с AMPA-рецепторами [35]. Однако этим влиянием ВА на глутаматергическую трансмиссию не заканчивается. Показано, что хроническое введение вальпроата (как и лития – другого нормотимического препарата) снижает синаптическую экспрессию GluR1-субъединицы AMPA-рецепторов в гиппокампе [38], а также экспрессию GluR2-субъединицы AMPAR, наличие которой определяет кальциевую непроницаемость содержащих ее AMPA-рецепторов [39]. Точные механизмы, лежащие в основе такой даун-регуляции AMPA-рецепторов, содержащих данные субъединицы, все еще не выяснены. Предполагают, что увеличение плотности AMPA-рецепторов на мембране нейронов является одной из причин возникновения маниакальных и гипоманиакальных фаз, характерных для биполярного и других аффективных расстройств [40], и способность солей лития и ВА понижать уровни синаптической экспрессии GluR1 и GluR2 вносит вклад в реализацию нормотимической активности этих препаратов.

Потенциальное взаимодействие ВА с метаботропными рецепторами глутамата (mGluR1–8) на данный момент не изучено. Тем не менее есть данные о пренатальном влиянии ВА как на систему эндоканабиноидных рецепторов, так и на систему mGlu-рецепторов, приводящем к развитию дефицита социального поведения грызунов (модель аутизма) [41, 42], однако наблюдаемые изменения в этих рецепторных системах, вероятнее всего, являются результатом эпигенетической регуляции экспрессии их генов [43].

Возвращаясь к NMDAR, следует упомянуть, что оказываемое ВА влияние на деполяризацию, вызванную активацией данного вида рецепторов, можно также объяснить тем, что ВА является их антагонистом [44]. Однако на данный момент не было проведено исследований сайта связывания ВА на этом рецепторе и того, связывается ли он с ним напрямую.

Важное преимущество ВА заключается в том, что он довольно редко вызывает когнитивные и поведенческие эффекты, присущие блокаторам ионного канала NMDA-рецептора (таким как кетамин, фенциклидин и мемантин), а именно галлюцинации, паранойю, когнитивный дефицит, деперсонализацию, дереализацию, сенсорную депривацию и психоз [45].

Исходя из всей имеющейся информации, можно предположить, что ВА, скорее всего, не является блокатором поры ионного канала NMDA-рецептора и представляет собой либо негативный аллостерический модулятор данного рецептора, либо ортостерический антагонист сайта связывания L-глутамата или глицина, а также, возможно, реализует свое действие на NMDAR косвенно, не связываясь с самим рецептором. Требуется дальнейшее изучение влияния ВА на NMDA-рецептор. В частности, на наш взгляд, довольно перспективным выглядит подробное исследование наличия или отсутствия аффинности ВА непосредственно к NMDAR, к mGluRs, а также исследование точного молекулярного механизма подавления деполяризации, вызванной активацией NMDA-рецептора. Исследования вышеупомянутых процессов позволят определить, играют ли NMDA-рецепторы роль в противосудорожном действии ВА.

ВАЛЬПРОАТ И ФОСФОИНОЗИТИДНАЯ СИСТЕМА

Пытаясь объяснить способность купировать симптоматику и облегчать течение расстройств аффективного спектра у таких разных препаратов, как литий и ВА, несколько научных групп обнаружили, что введение лития и ВА понижает уровень

инозитола, фосфорилированные производные которого входят в состав мембран всех клеток и являются внутриклеточными вторичными мессенджерами. Эти эффекты обнаружены как у животных [46], так и в дрожжах [47]. Однако в действии этих двух препаратов было выявлено отличие. Так, при введении ВА понижалась концентрация и инозитола, и инозитол-3-фосфата, в то время как при введении лития уровень инозитола понижался, а уровень инозитол-3-фосфата повышался [47]. Было выяснено, что эта особенность связана с тем, что литий и ВА воздействуют на разные ферменты, регулирующие синтез инозитола. ВА, в основном, снижает активность мио-инозитол-3-фосфат-синтазы [48] – первого фермента в пути синтеза инозитола, катализирующего реакцию превращения D-глюкозо-6-фосфата в 1D-мио-инозитол-3-фосфат, в то время как литий вызывает истощение инозитола путем ингибирования инозитол-монофосфатазы [49] – следующего фермента в цепочке биосинтеза инозитола, катализирующего отщепление фосфатного остатка от 1D-мио-инозитол-3-фосфата с образованием свободного инозитола.

Однако в исследованиях *in vitro* было отмечено, что ВА не оказывает ингибирующего действия на очищенную мио-инозитол-3-фосфат-синтазу, и исследователи полагают, что *in vivo* фермент ингибируется либо метаболитами ВА, либо неопределенными компонентами, которые накапливаются в присутствии ВА [48]. Таким образом, ВА, понижая концентрацию инозитола, может влиять на фосфоинозитидный цикл, который регулирует многочисленные клеточные функции [50].

Считается, что важным аспектом в патогенезе аффективных расстройств является гиперфункция фосфоинозитидно-кальциевого сигнального пути в различных популяциях нейронов, что ведет к нарушению баланса процессов возбуждения и торможения в головном мозге и циклической смене фаз мании и депрессии, что и является главным симптомом этих заболеваний [51]. Изучение эффектов ВА на состояние нервной ткани показало, что он ингибирует нарушение конусов роста сенсорных нейронов и увеличивает их площадь, а инозитол и ингибиторы фермента пролилолигопептидазы (ПО) обращают эти процессы вспять [52, 53]. С другой стороны, ВА непосредственно ингибирует ПО, что способствует усилению фосфоинозитидной передачи сигнала [54]. Таким образом, ВА регулирует возбудимость ЦНС и способствует стабилизации настроения. Как было показано на клетках астроцитомы, ВА в фармакологических дозах также способен снижать захват инозитола клетками при его высокой концентрации и повышать при низкой [55]. Это объясняет дуализм действия ВА, который может или предотвращать изменение настроения, понижая фосфоинозитидную передачу, или предотвращать депрессию, повышая ее [54]. Таким образом, одним из возможных механизмов, обуславливающих эффективность ВА в терапии аффективных расстройств, является его влияние на фосфоинозитидную систему вторичных мессенджеров [56].

ВЛИЯНИЕ ВАЛЬПРОАТА НА МОНОАМИНЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

Серотонин, дофамин и норадреналин – это нейромедиаторы, дефицит которых влечет к симптомам, характерным для депрессивных расстройств. Хотя моноаминовая гипотеза депрессии на данный момент не является центральной в связи с открытием роли нейровоспаления, свободных радикалов, дефицита нейротрофических факторов и нарушения нейрогенеза в патогенезе депрессивных расстройств [57], нельзя недооценивать важную роль этих нейромедиаторов в процессах возникновения депрессии. Наличие данных о том, что ВА повышает содержание моноаминов в мозге, создало предпосылки для изучения возможности его применения в терапии депрессивных расстройств [58].

Одним из способов повысить уровни какого-либо нейромедиатора в ЦНС является подавление его деградации. Основным ферментом, окисляющим классиче-

ские моноамины, является моноаминоксидаза, существующая в двух изоформах – MAO-A и MAO-B. Анализ действия ряда антидепрессантов и нормотимиков, включая ВА и литий, показал, что даже в высоких концентрациях (в обоих случаях $IC_{50} > 10000$ мкмоль/л) ни ВА, ни литий не подавляли активность обеих изоформ MAO в грубой митохондриальной фракции коры мозга свиньи [59]. В другом исследовании с использованием клеток нейробластомы BE(2)C было показано, что ВА повышал каталитическую активность MAO-A посредством влияния на уровень экспрессии ее мРНК и активность промотора ее гена, при этом механизм действия ВА затрагивал Akt/FoxO1 сигнальный каскад [60]. В этом же исследовании было показано, что другие ингибиторы деацетилаз гистонов, бутират натрия и трихостатин А, также повышали активность MAO-A. Это позволяет полагать, что ВА оказывает свой эффект на этот фермент именно путем активации экспрессии его гена. Тем не менее вопрос о том, каким путем ВА способен повышать уровень моноаминов в ткани мозга, остается открытым. Повышение уровня серотонина в ткани мозга и сыворотке крови у потомства наблюдался также при введении ВА беременным самкам крыс на разных сроках эмбриогенеза [61]. Поскольку в данном исследовании введение тератогена талидомида также вызывало повышение уровня серотонина в ткани мозга и крови потомства, был сделан вывод о возможном сходстве механизмов их действия во внутриутробный период развития, приводящих к развитию аутизма.

Анализ действия ВА на крыс, подвергаемых постоянному непредсказуемому стрессу, также показал у них повышение экспрессии ферментов тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы в префронтальной коре мозга [62]. Это ферменты, участвующие в синтезе дофамина (и впоследствии норадреналина) и серотонина соответственно. Примечательно, что как хроническое, так и однократное введение ВА также повышало уровень мРНК тирозингидроксилазы в нейронах голубого пятна – основном скоплении норадренергических нейронов в ЦНС [63], которые посылают свои проекции к гиппокампу, миндалевидному телу, таламусу, гипоталамусу, практически всему неокортексу и спинному мозгу. Таким образом, ВА, позитивно влияя на синтез норадреналина в голубом пятне, повышает общую норадренергическую нейротрансмиссию во всей ЦНС.

Другим примером действия ВА на моноаминергическую систему мозга может служить модуляция дофамин-опосредованной передачи сигналов. Будучи ингибитором деацетилаз гистонов, ВА повышает экспрессию белка Par-4, который конкурирует с кальмодулином за образование комплекса с дофаминовым D2-рецептором, связанным с Gi-белком [64]. Одним из сигнальных каскадов, ассоциированных с D2R, является ингибирование аденилатциклазы через Gi-белок и подавление цАМФ-зависимого сигнального пути, а формирование комплекса между Par-4 и D2R при низкой концентрации кальция в цитоплазме является необходимым условием для избирательной активации сигнального каскада через Gi-белок и дальнейшего подавления функции аденилатциклазы [65]. Примечательно то, что мутантные мыши с нарушенным взаимодействием Par-4 и D2R демонстрировали симптомы депрессии [65]. Более того, уровень Par-4 в посмертных образцах височной доли мозга пациентов, страдавших от длительного депрессивного расстройства, был на 67% ниже, чем уровень Par-4 в контрольной группе [66]. Судя по всему, повышенная активность аденилатциклазного сигнального каскада в дофаминергических путях мозга, возникающая из-за недостаточного образования комплекса Par-4/D2R/Gi-белок, является одним из факторов возникновения депрессивных расстройств. Таким образом, ВА, повышая экспрессию белка Par-4 и способствуя его дальнейшему связыванию с дофаминовыми D2 рецепторами, может проявлять антидепрессивный эффект и облегчать течение депрессии.

ВАЛЬПРОАТ И ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Возвращаясь к обсуждению механизмов, лежащих в основе противосудорожного эффекта ВА, нельзя не упомянуть большое число исследований, посвященных взаимодействию ВА и ионных каналов, а также влиянию ВА на возбудимость клеточной мембраны [67–69]. Действительно, снижение избыточной активности нейронов могло бы объяснить способность ВА купировать эпилептические приступы и проявление маниакальных состояний при расстройствах аффективного спектра. Однако результаты опубликованных на данный момент работ расходятся между собой и зачастую противоречат друг другу, что сильно препятствует формированию единой теории, объясняющей действие ВА на ионные каналы и насколько оно значимо для клинической практики. Так, несколько исследовательских групп независимо друг от друга обнаружили, что хроническое введение ВА повышает уровень мРНК субъединиц потенциалзависимых натриевых каналов (далее Nav-каналы) и увеличивает их плотность на поверхности клетки [70]. Однако в другой работе было продемонстрировано как отсутствие взаимодействия ВА с Nav-каналами, так и наличие какого-либо существенного влияния на параметры, характеризующие электрическую активность нейронов [71]. Более позднее исследование связывания ВА с ионными каналами NavMs прокариот *Magnetococcus marinus*, функционально и структурно схожими с натриевыми каналами $Na_v1.1$ человека [72], показало, что он дестабилизирует их и подавляет входящие через канал токи натрия. Методом молекулярного докинга также было показано, что сайт связывания ВА ассоциирован с сенсором напряжения, а не с гидрофобным участком поры канала, с которым связываются многие блокаторы натриевых каналов, что сильно отличает ВА от последних [68]. Также в другой работе было показано, что ВА селективно ослабляет токи, вызванные активацией кальциевых каналов Т-типа в ганглионарных нейронах крысы [73]. Еще в одном исследовании, проведенном на таламических нейронах, ВА не влиял на токи, ассоциированные с этим же семейством низкопороговых кальциевых каналов [74]. Возможно, расхождение результатов обусловлено различием в выборе исследуемых популяций нейронов, однако окончательного объяснения пока что не предложено. Таким образом, даже спустя 30 лет с начала активного изучения взаимодействия ВА с ионными каналами результаты нельзя считать исчерпывающими. Примечательно, что в большинстве случаев при введении ВА отмечается подавление натриевых токов, и более современные данные предлагают возможные объяснения этому процессу. В частности, на нейрональных клетках Neuro-2a было показано, что ВА подавляет экспрессию гена натриевого канала SCN3A, уровень которого повышен при эпилепсии, что будет несомненно способствовать снижению возбудимости нервной ткани [75]. Способность ВА стабилизировать возбудимость нейрональных мембран и ионные токи также рассматривается как один из механизмов его действия при лечении шизофрении [76, 77].

ВАЛЬПРОАТ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

При изучении механизмов терапевтического эффекта ВА было показано, что он обладает способностью снижать уровень окислительного стресса как у животных, так и у человека. Так, на модели хронического стресса у крыс было показано, что введение ВА приводит к увеличению активности двух важнейших антиоксидантных ферментативных систем — супероксиддисмутазы и каталазы — в сыворотке крови, а также к снижению уровня малонового диальдегида — маркера перекисного окисления липидов, повышение которого наблюдается при окислительном стрессе [78]. Многие исследования подчеркивают тесную связь между окислительным стрессом и возникновением депрессивных расстройств и тяжестью протекания эпилепсии [79],

а также обнаруживают антиоксидантные свойства ВА и других противосудорожных средств [80]. Как было показано в системном исследовании на детях, страдающих эпилепсией, монотерапия ВА в течение 6–12 месяцев приводила к восстановлению активности антиоксидантных систем в плазме крови, коррелирующее с улучшением их состояния и снижением судорожной активности [81]. Более того, введение ВА крысам с аллоксановым диабетом приводило к снижению у них уровня глюкозы в крови, а также уровня каталазы и малонового диальдегида в почках и печени с одновременным повышением активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и улучшению липидной формулы крови [82]. Таким образом, ВА потенциально способен проявлять антиэпилептогенный, антидепрессивный и антидиабетический эффекты, нивелируя негативное влияние окислительного стресса на организм. В настоящее время вопрос о превентивном влиянии ВА на развитие диабета 2-го типа продолжает интенсивно обсуждаться [83, 84].

ВЛИЯНИЕ НА СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ

Помимо упомянутых выше систем, на которые ВА может действовать на клеточном и молекулярном уровнях, важно также отметить ряд сигнальных каскадов, регулирующих клеточный ответ на различные стимулы, в частности сигнал-регулируемый киназный путь (ERK) [85]. Как было показано, ВА в терапевтических дозах снижал уровень фосфорилирования ERK1, JNK-1 и JNK-2 в гиппокампе крыс, который был повышен после введения декстроамфетамина, вызывающего у животных маниакальный тип поведения [86]. При этом введение ВА приводило к восстановлению нормального паттерна поведения животных. Поскольку этот киназный путь включает в себя ответ на множество сигнальных факторов и регулирует транскрипцию таких генов, как Elk1 и c-Fos, возможно, что эффект ВА может затрагивать процессы нейрогенеза, дендритной арборизации, выживания и пластичности нейронов [87].

С другой стороны существует мнение, что ВА и литий способны активировать сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [88]. Хотя точный механизм этой активации остается неясным, исследование на простой биомедицинской модели *Dictyostelium discoideum* предполагает, что эффект ВА может осуществляться путем ингибирования протеинкиназы А [89].

Еще один фермент, на который может оказывать действие ВА, это киназа гликогенсинтазы GSK3, которая также была предложена в качестве мишени для лечения биполярного аффективного расстройства [90]. Действительно, исследование на мышцах с нокаутом гена GSK3 β или на мышцах дикого типа, получавших ингибиторы GSK3 β , показало снижение депрессии и маниакального поведения после введения ВА или лития [91]. В исследовании пациентов с острым маниакальным синдромом оценка уровня белка и киназной активности GSK3 до и после лечения стабилизаторами настроения и атипичными антипсихотиками показала, что литий, ВА и антипсихотики второго поколения оказывают ингибирующее фосфорилирование фермента [92]. Высказывается мнение, что ингибирование GSK3 под действием ВА происходит как прямо, так и косвенно [91], поскольку он может оказывать влияние не только непосредственно на сами молекулы ферментов, но также путем изменения уровня экспрессии их генов.

ВАЛЬПРОАТ КАК МОДУЛЯТОР ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Учитывая накопленный опыт о том, что требуется около 10 дней приема ВА, чтобы его эффект был ощутимым, а также длительность его действия после отмены приема препарата, неизбежно возникло предположение, что механизм его действия включает в себя не только острые и краткосрочные биохимические эффекты,

но и изменения на геномном уровне [93]. Как было показано в многочисленных исследованиях, ВА действительно изменяет экспрессию большого числа генов [94–96]. При этом описываемые эффекты ВА показывают как разнонаправленный характер регуляции экспрессии [93] и его зависимость от возраста и пола животных [94], так и его положительный или негативный эффект на организм в зависимости от используемой экспериментальной модели [95, 96]. В частности, пренатальное введение ВА часто используется для создания животных моделей аутизма [43, 97, 98]. С другой стороны, введение ВА также повышает нейропластичность и способно вновь “открыть” критический период обучения [99]. Обучение в такие “критические” периоды онтогенеза облегчает овладение определенными навыками. Примерами таких навыков являются изучение языка и развитие абсолютного слуха [99]. По-видимому, это свойство ВА обусловлено его способностью повышать экспрессию генов, кодирующих нейротрофины BDNF и GDNF, играющие важную роль в нейрогенезе [100].

Одним из основных механизмов действия ВА на уровне генома является его способность изменять компактизацию хроматина и изменять доступность промоторов генов для транскрипционных факторов [101]. При этом ВА выступает в качестве ингибитора деацетилаз гистонов [11–13], а также активирует процессы деметилирования ДНК [102, 103]. Более того, есть данные, что ВА индуцирует протеасомальную деградацию белка DICER – важного регулятора продукции микроРНК. Однако поскольку под действием ВА наблюдается увеличение содержания ряда микро-РНК, это указывает на повышение экспрессии их генов-мишеней еще до деградации DICER [104]. Учитывая такой широкий спектр действия ВА неудивительно, что часто встает вопрос о его тератогенных свойствах [105].

Среди транскрипционных факторов, связывание которых с промоторами генов-мишеней регулируется под действием ВА, можно назвать белок-активатор 1 (AP-1) [106] и AICD [107], которые вовлечены в патогенез болезни Альцгеймера (БА). В связи с этим ВА рассматривался в качестве терапевтического средства для профилактики БА и деменции [108–110]. Кроме того, ВА рассматривается и как средство для восстановления функций мозга после травм [111] и при полиглутаминовых (polyQ) заболеваниях [112].

Ряд наших исследований показал, что введение ВА крысам, подвергнутым пренатальной гипоксии, усиливает экспрессию нейротрипсиногена (далее НЭП), который регулирует действие широкого спектра нейротрипсинов, а также является одним из основных амилоид-деградирующих ферментов в ткани мозга [113]. Базальный уровень НЭП у животных гипоксической группы был ниже, и у них наблюдался когнитивный дефицит по сравнению с контрольными сверстниками. Внутривентрикулярное введение ВА гипоксическим животным приводило к повышению экспрессии как мРНК НЭП, так и самого белка до уровней у контрольных животных. Увеличение мРНК НЭП наблюдалось в энторинальной коре, теменной коре и гиппокампе, но не в дорсальном стриатуме и обонятельных луковицах, где экспрессия гена НЭП оставалась неизменно высокой. Примечательно, что после введения ВА у гипоксических крыс также восстанавливался дефицит обонятельной функции, что коррелирует с повышением экспрессии НЭП в соответствующих областях мозга и говорит о роли последнего в реализации обонятельной функции [114]. Активирующее действие ВА на экспрессию гена НЭП было ранее показано на культуре клеток нейробластомы человека NB7, где он выступал в качестве ингибитора деацетилаз гистонов [107], а позже в неокортексе и гиппокампе крыс, причем паттерн усиления экспрессии зависел от возраста животных [115]. В субстратный профиль неприлизина входят многие биологически активные пептиды, такие как субстанция P, энкефалины, брадикинин, адреномедуллин и соматостатин, что говорит о способности этого фермента регулировать широкий

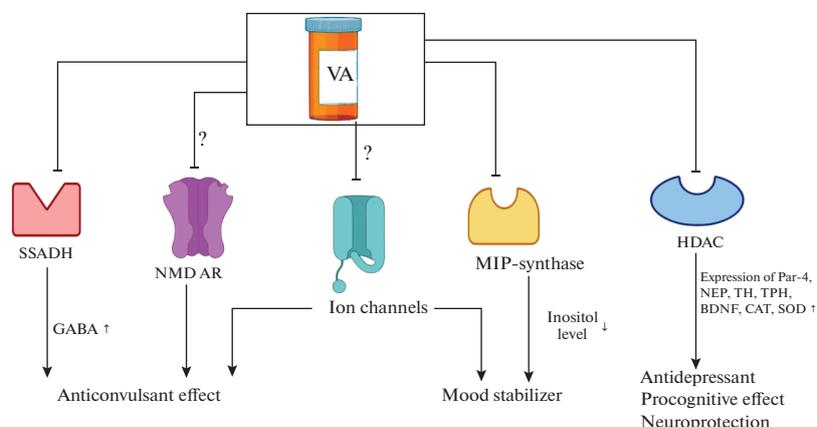


Рис. 2. Схема основных молекулярных механизмов действия вальпроевой кислоты и ее натриевой соли, лежащих в основе клинически значимых эффектов. Обозначения: VA – вальпроевая кислота; SSADH – дегидрогеназа янтарного полуальдегида; NMDAR – NMDA-рецептор глутамата; MIP-синтаза – миоинозитол-3-фосфат-синтаза; HDAC – деацетилазы гистонов; Par-4 – белок-супрессор опухолей; NEP – неприлизин; TH – тирозингидроксилаза; TPH – триптофангидроксилаза; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; CAT – каталаза; SOD – супероксиддисмутаза. Вопросительные знаки отмечают те мишени, на которые влияние ВА изучено недостаточно подробно.

спектр физиологических реакций [116]. Способность НЕП также расщеплять амилоидный пептид А β делает его перспективной мишенью для профилактики развития БА [117, 118]. Поскольку экспрессия НЕП снижается с возрастом, при ишемии, воздействии пренатальной гипоксии и других патологических состояниях, это предрасполагает к накоплению в ткани мозга А β , а способность ВА повышать экспрессию НЕП позволяет предположить, что он может препятствовать накоплению А β и, тем самым, снижать риск развития амилоидогенеза и связанных с ним патологических процессов, характерных для БА.

Еще одним интригующим свойством ВА и его производных является способность подавлять активность вируса герпеса (*Herpes simplex viruses*), который вызывает существенные хронические нарушения в нервной системе [119]. Более того, относительно недавно ВА стал вызывать интерес исследователей в плане его влияния на клетки иммунной системы и противовоспалительных свойств [120]. Все эти исследования существенно расширяют наши представления о терапевтическом потенциале ВА и продолжают вызывать интерес к изучению его свойств и механизмов действия на молекулярные системы мозга и организма в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента своего “переоткрытия” и внедрения в клиническую практику вальпроевая кислота и ее натриевая соль активно использовались в качестве средства против эпилепсии и маниакально-депрессивного психоза, более известного как биполярное аффективное расстройство, а к сегодняшнему дню ВА продемонстрировал важное значение как ингибитор деацетилаз гистонов и регулятор экспрессии генов, что расширяет область применения данного соединения (рис. 2). За все время изучения ВА было предложено много механизмов, объясняющих его способности купировать эпилептические судороги и облегчать состояние пациентов с биполярным аффективным расстройством: первое свойство ВА чаще всего ассоциируют с

угнетением глутаматергической и усилением ГАМКергической трансдукции; вторую способность связывают с влиянием ВА на метаболизм фосфоинозитидов в нейронах ЦНС. Примечательно то, что среди перечисленных механизмов действия ВА в научном сообществе не вызывает сомнений лишь его влияние на метаболизм ГАМК и производных инозитола. Механизм потенциального блокирования ионотропных NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты и роль этого процесса в реализации антиконвульсантного действия ВА требуют дальнейшего прояснения. Неизвестным остается и возможное взаимодействие ВА с метаботропными рецепторами глутамата.

Также неоднократно поднималась тема взаимодействия ВА с ионными каналами, воздействие на которые могло бы объяснить сразу и противосудорожную, и нормотимическую активность ВА, однако имеющиеся противоречивые данные препятствуют возникновению единого мнения на этот счет.

Способность ВА усиливать экспрессию большого числа генов путем ингибирования деацетилаз гистонов также лежит в основе его антидепрессивного, нейропротекторного и прокогнитивного действия, однако стоит помнить, что такая неселективная активация экспрессии генов может негативно сказаться на состоянии пациентов, особенно в долгосрочной перспективе. Длительное вмешательство в эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов приводит к непредсказуемым эффектам, которые могут выразиться в соматических, психических и поведенческих нарушениях.

Дальнейшие работы, посвященные углубленному анализу регуляторных свойств ВА, несомненно, помогут пролить свет на истинные процессы, лежащие в основе его противосудорожного, антиманиакального, а также нейропротекторного эффектов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Госзадания (075-00408-21-00).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея и планирование обзора – А.Н.Т., написание и редактирование манускрипта – А.Н.Т., Д.В.С., Н.Н.Н.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Burton BS* (1882) On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J* 3: 385–395.
2. *Tomson T, Battino D, Perucca E* (2016) The remarkable story of valproic acid. *Lancet Neurol* 15: 141. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00398-1)
3. *Bialer M, Yagen B* (2007) Valproic Acid: Second Generation. *Neurotherapeutics* 4: 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.007>
4. *Chiu CT, Wang Z, Hunsberger JG, Chuang DM*. (2013) Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev* 65: 105–142. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005512>
5. *Shahien R, Saleh SA, Bowirrat A* (2011) Intravenous sodium valproate aborts migraine headaches rapidly. *Acta Neurol Scand* 123: 257–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01394.x>
6. *Rosenberg G* (2007) The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci* 64: 2090–2103. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7079-x>
7. *Lima IVA, Almeida-Santos AF, Ferreira-Vieira TH, Aguiar DC, Ribeiro FM, Campos AC, de Oliveira ACP* (2017) Antidepressant-like effect of valproic acid-Possible involvement of

- PI3K/Akt/mTOR pathway. *Behav Brain Res* 329: 166–171.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.015>
8. Tomson T, Battino D, Perucca E (2016) Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 15: 210–218.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00314-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00314-2)
 9. Hirsch E, Genton P (2003) Antiepileptic Drug-Induced Pharmacodynamic Aggravation of Seizures. *CNS Drugs* 17: 633–640.
<https://doi.org/10.2165/00023210-200317090-00003>
 10. Gayatri NA, Livingston JH (2006) Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol* 48: 394–398.
<https://doi.org/10.1017/S0012162206000843>
 11. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Lo Coco F, Nervi C, Pelicci PG, Heinzel T (2001) Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 20: 6969–6978.
<https://doi.org/10.1093/emboj/20.24.6969>
 12. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS (2001) Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 276: 36734–36741.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M101287200>
 13. Nalivaeva NN, Belyaev ND, Turner AJ (2009) Sodium valproate: an old drug with new roles. *Trends Pharmacol Sci* 30: 509–514.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.07.002>
 14. Methaneethorn J (2018) A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 84: 816–834.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13510>
 15. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE (2013) Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 23: 236–241.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
 16. Löscher W, Vetter M (1984) Relationship between drug-induced increases of GABA levels in discrete brain areas and different pharmacological effects in rats. *Biochem Pharmacol* 33: 1907–1914.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(84\)90546-x](https://doi.org/10.1016/0006-2952(84)90546-x)
 17. Bolanos JP, Medina JM (1993) Evidence of stimulation of the γ -aminobutyric acid shunt by valproate and E- Δ 2-valproate in neonatal rat brain. *Mol Pharmacol* 43: 487–490.
 18. Ueda Y, Willmore LJ (2000) Molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins by valproic acid in rat hippocampus during epileptogenesis. *Exp Brain Res* 133: 334–339.
<https://doi.org/10.1007/s002210000443>
 19. Hariton C, Ciesielski L, Simler S, Valli M, Jadot G, Gobaille S, Mesdjian E, Mandel P (1984) Distribution of sodium valproate and GABA metabolism in CNS of the rat. *Biopharm Drug Dispos* 5: 409–414.
<https://doi.org/10.1002/bdd.2510050412>
 20. Löscher W, Hönack D, Gramer M (1999) Effect of depth electrode implantation with or without subsequent kindling on GABA turnover in various rat brain regions. *Epilepsy Res* 37: 95–108.
[https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(99\)00038-8](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(99)00038-8)
 21. van der Laan JW, de Boer T, Bruinvels J (1979) D-n-propylacetate and GABA degradation. Preferential inhibition of succinic semialdehyde dehydrogenase and indirect inhibition of GABA-transaminase. *J Neurochem* 32: 1769–1780.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb02290.x>
 22. Whittle SR, Turner AJ (1982) Effects of anticonvulsants on the formation of gamma-hydroxybutyrate from gamma-aminobutyrate in rat brain. *J Neurochem* 38: 848–851.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1982.tb08710.x>
 23. Larsson OM, Gram L, Schusboe I, Schousboe A (1986) Differential effect of gamma-vinyl GABA and valproate on GABA-transaminase from cultured neurones and astrocytes. *Neuropharmacology* 25: 617–625.
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(86\)90214-5](https://doi.org/10.1016/0028-3908(86)90214-5)
 24. Lee HHC, McGinty GE, Pearl PL, Rotenberg A (2022) Understanding the Molecular Mechanisms of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD): Towards the Development of SSADH-Targeted Medicine. *Int J Mol Sci* 23: 2606.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052606>
 25. Löscher W (1999) Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 58: 31–59.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00075-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00075-6)
 26. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Mattson RH (1999) Effects of valproate and other antiepileptic drugs on brain glutamate, glutamine, and GABA in patients with refractory com-

- plex partial seizures. *Seizure* 8: 120–127.
<https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0267>
27. O'Donnell T, Rotzinger S, Ulrich M, Hanstock CC, Nakashima TT, Silverstone PH (2003) Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain amino acids. *Eur Neuropsychopharmacol* 13: 220–227.
[https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(03\)00070-1](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(03)00070-1)
 28. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, Calabresi P, Costa C (2019) Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol* 17: 926–946.
<https://doi.org/10.2174/1570159X17666181227165722>
 29. Johannessen CU, Johannessen SI (2003) Valproate: Past, Present, and Future. *CNS Drug Rev* 9: 199–216.
<https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2003.tb00249.x>
 30. Laeng P, Pitts RL, Lemire AL, Drabik CE, Weiner A, Tang H, Thyagarajan R, Mallon BS, Altar CA (2004) The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem* 91: 238–251.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02725.x>
 31. Gao J, Luo Y, Lu Y, Wu X, Chen P, Zhang X, Han L, Qiu M, Shen W (2022) Epigenetic regulation of GABAergic differentiation in the developing brain. *Front Cell Neurosci* 23: 988732.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.988732>
 32. Kim JE, Kim DS, Kwak SE, Choi HC, Song HK, Choi SY, Kwon OS, Kim YI, Kang TC (2007) Anti-glutamatergic effect of riluzole: comparison with valproic acid. *Neuroscience* 147: 136–145.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.04.018>
 33. Zou X, Zhu Z, Guo Y, Zhang H, Liu Y, Cui Z, Ke Z, Jiang S, Tong Y, Wu Z, Mao Y, Chen L, Wang D (2022) Neural excitatory rebound induced by valproic acid may predict its inadequate control of seizures. *EBioMedicine* 83: 104218.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104218>
 34. Gobbi G, Janiri L (2006) Sodium- and magnesium-valproate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 185: 255–262.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0317-3>
 35. Ko GY, Brown-Croyts LM, Teyler TJ (1997) The effects of anticonvulsant drugs on NMDA-EPSP, AMPA-EPSP, and GABA-IPSP in the rat hippocampus. *Brain Res Bull* 42: 297–302.
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(96\)00268-7](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(96)00268-7)
 36. Zeise ML, Kasparow S, Zieglgänsberger W (1991) Valproate suppresses N-methyl-D-aspartate-evoked, transient depolarizations in the rat neocortex *in vitro*. *Brain Res* 544: 345–348.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90078-a](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90078-a)
 37. Gean PW, Huang CC, Hung CR, Tsai JJ (1994) Valproic acid suppresses the synaptic response mediated by the NMDA receptors in rat amygdalar slices. *Brain Res Bull* 33: 333–336.
[https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90202-x](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90202-x)
 38. Du J, Gray NA, Falke CA, Chen W, Yuan P, Szabo ST, Einat H, Manji HK (2004) Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: the role of AMPA glutamate receptor subunit 1 synaptic expression. *J Neurosci* 24: 6578–6589.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1258-04.2004>
 39. Gray NA, Du J, Falke CS, Yuan P, Manji HK (2003) Lithium Regulates Total and Synaptic Expression of the AMPA Glutamate Receptor GluR2 *in Vitro* and *in Vivo*. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 402–404.
<https://doi.org/10.1196/annals.1300.036>
 40. Du J, Quiroz J, Yuan P, Zarate C, Manji H (2004) Bipolar disorder: involvement of signaling cascades and AMPA receptor trafficking at synapses. *Neuron Glia Biol* 1: 231–243.
<https://doi.org/10.1017/S1740925X05000098>
 41. Mehta MV, Gandal MJ, Siegel SJ (2011) mGluR5-antagonist mediated reversal of elevated stereotyped, repetitive behaviors in the VPA model of autism. *PLoS One* 6: e26077.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026077>
 42. Wu HF, Lu TY, Chu MC, Chen PS, Lee CW, Lin HC (2020) Targeting the inhibition of fatty acid amide hydrolase ameliorate the endocannabinoid-mediated synaptic dysfunction in a valproic acid-induced rat model of Autism. *Neuropharmacology* 162: 107736.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107736>
 43. Kuo HY, Liu FC (2018) Molecular pathology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder-like phenotypes using rodent models. *Front Cell Neurosci* 12: 422.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00422>
 44. Basselin M, Chang L, Chen M, Bell JM, Rapoport SI (2008) Chronic administration of valproic acid reduces brain NMDA signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neurochem Res* 33: 2229–2240.
<https://doi.org/10.1007/s11064-008-9700-2>

45. *Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M* (2010) Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol* 2010: 479364.
<https://doi.org/10.1155/2010/479364>
46. *Shaltiel G, Shamir A, Shapiro J, Ding D, Dalton E, Bialer M, Harwood AJ, Belmaker RH, Greenberg ML, Agam G* (2004) Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biol Psychiatry* 56: 868–874.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.027>
47. *Vaden DL, Ding D, Peterson B, Greenberg ML* (2001) Lithium and valproate decrease inositol mass and increase expression of the yeast INO1 and INO2 genes for inositol biosynthesis. *J Biol Chem* 276: 15466–15471.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M004179200>
48. *Ju S, Shaltiel G, Shamir A, Agam G, Greenberg ML* (2004) Human 1-D-myo-Inositol-3-phosphate Synthase Is Functional in Yeast. *J Biol Chem* 279: 21759–21765.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M312078200>
49. *Murray M, Greenberg ML* (2000) Expression of yeast INM1 encoding inositol monophosphatase is regulated by inositol, carbon source and growth stage and is decreased by lithium and valproate. *Mol Microbiol* 36: 651–661.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01886.x>
50. *Berridge MJ* (2016) The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease. *Physiol Rev* 96: 1261–1296.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2016>
51. *Silverstone PH, McGrath BM, Kim H* (2005) Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disord* 7: 1–10.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00174.x>
52. *Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ* (2002) A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 417: 292–295.
<https://doi.org/10.1038/417292a>
53. *Eickholt BJ, Towers GJ, Ryves WJ, Eikel D, Adley K, Ylinen LM, Chadborn NH, Harwood AJ, Nau H, Williams RS* (2005) Effects of valproic acid derivatives on inositol trisphosphate depletion, teratogenicity, glycogen synthase kinase-3 β inhibition, and viral replication: a screening approach for new bipolar disorder drugs derived from the valproic acid core structure. *Mol Pharmacol* 67: 1426–1433.
<https://doi.org/10.1124/mol.104.009308>
54. *Cheng L, Lumb M, Polgár L, Mudge AW* (2005) How can the mood stabilizer VPA limit both mania and depression? *Mol Cell Neurosci* 29: 155–161.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.12.003>
55. *Wolfson M, Bersudsky Y, Zinger E, Simkin M, Belmaker RH, Hertz L* (2000) Chronic treatment of human astrocytoma cells with lithium, carbamazepine or valproic acid decreases inositol uptake at high inositol concentrations but increases it at low inositol concentrations. *Brain Res* 855: 158–161.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02371-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02371-9)
56. *Yu W, Greenberg ML* (2016) Inositol depletion, GSK3 inhibition and bipolar disorder. *Future Neurol* 11: 135–148.
<https://doi.org/10.2217/fnl-2016-0003>
57. *Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A* (2018) Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 72: 3–12.
<https://doi.org/10.1111/pcn.1260445>
58. *Meshki Baf MH, Subhash MN, Lakshmana KM, Rao BS* (1994) Sodium valproate induced alterations in monoamine levels in different regions of the rat brain. *Neurochem Int* 24: 67–72.
[https://doi.org/10.1016/0197-0186\(94\)90130-9](https://doi.org/10.1016/0197-0186(94)90130-9)
59. *Fisar Z, Hroudová J, Raboch J* (2010) Inhibition of monoamine oxidase activity by antidepressants and mood stabilizers. *Neuro Endocrinol Lett* 31: 645–656. PMID: 21200377
60. *Wu JB, Shih JC* (2011) Valproic acid induces monoamine oxidase A via Akt/Forkhead box O1 activation. *Mol Pharmacol* 80: 714–723.
<https://doi.org/10.1124/mol.111.072744>
61. *Narita N, Kato M, Tazoe M, Miyazaki K, Narita M, Okado N* (2002) Increased Monoamine Concentration in the Brain and Blood of Fetal Thalidomide- and Valproic Acid-Exposed Rat: Putative Animal Models for Autism. *Pediatr Res* 52: 576–579.
<https://doi.org/10.1203/00006450-200210000-00018>
62. *Qiu HM, Yang JX, Jiang XH, Hu XY, Liu D, Zhou QX* (2015) Enhancing tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase expression and improving oxidative stress involved in the antidepressant effect of sodium valproate on rats undergoing chronic unpredicted stress. *Neuroreport* 26: 1145–1150.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000482>
63. *Sands SA, Guerra V, Morilak DA* (2000) Changes in tyrosine hydroxylase mRNA expression in the rat locus coeruleus following acute or chronic treatment with valproic acid. *Neuropsychopharmacol* 25: 1115–1124.
[https://doi.org/10.1016/S0893-9842\(00\)00300-9](https://doi.org/10.1016/S0893-9842(00)00300-9)

- pharmacology 22: 27–35.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00072-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00072-X)
64. Lee S, Jeong J, Park YU, Kwak Y, Lee SA, Lee H, Son H, Park SK (2012) Valproate alters dopamine signaling in association with induction of Par-4 protein expression. *PLoS One* 7: e45618.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045618>
 65. Park SK, Nguyen MD, Fischer A, Luke MP, Affarel B, Dieffenbach PB, Tseng HC, Shi Y, Tsai LH (2005) Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell* 122: 275–287.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.031>
 66. Glantz LA, Gilmore JH, Overstreet DH, Salimi K, Lieberman JA, Jarskog LF (2010) Pro-apoptotic Par-4 and dopamine D2 receptor in temporal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophr Res* 118: 292–299.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.027>
 67. Large CH, Kalinichev M, Lucas A, Carignani C, Bradford A, Garbati N, Sartori Austin NE, Ruffo A, Jones DNC, Alvaro G, Read KD (2009) The relationship between sodium channel inhibition and anticonvulsant activity in a model of generalised seizure in the rat. *Epilepsy Res* 85: 96–106.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.02.018>
 68. Zannata G, Sula A, Miles AJ, Ng LCT, Torella R, Pryde DC, DeCaen PG, Wallace BA (2019) Valproic acid interactions with the NavMs voltage-gated sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 26549–26554.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1909696116>
 69. Mantegazza M, Curia G, Biagini G, Ragsdale DS, Avoli M (2010) Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 9: 413–424.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70059-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70059-4)
 70. Yamamoto R, Yanagita T, Kobayashi H, Yokoo H, Wada A (1997) Up-regulation of sodium channel subunit mRNAs and their cell surface expression by antiepileptic valproic acid: activation of calcium channel and catecholamine secretion in adrenal chromaffin cells. *J Neurochem* 68: 1655–1662.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.68041655.x>
 71. Albus H, Williamson R (1998) Electrophysiologic analysis of the actions of valproate on pyramidal neurons in the rat hippocampal slice. *Epilepsia* 39: 124–139.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01350.x>
 72. Bagnéris C, DeCaen PG, Naylor CE, Pryde DC, Nobeli I, Clapham DE, Wallace BA (2014) Prokaryotic NavMs channel as a structural and functional model for eukaryotic sodium channel antagonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 8428–8433.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1406855111>
 73. Kelly KM, Gross RA, Macdonald RL (1990) Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett* 116: 233–238.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90416-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90416-7)
 74. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA (1989) Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 25: 582–593.
<https://doi.org/10.1002/ana.410250610>
 75. Tan NN, Tang HL, Lin GW, Chen YH, Lu P, Li HJ, Gao MM, Zhao QH, Yi YH, Liao WP, Long YS (2017) Epigenetic Downregulation of Scn3a Expression by Valproate: a Possible Role in Its Anticonvulsant Activity. *Mol Neurobiol* 54: 2831–2842.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-9871-9>
 76. Tseng PT, Chen YW, Chung W, Tu KY, Wang HY, Wu CK, Lin PY (2016) Significant Effect of Valproate Augmentation Therapy in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis Study. *Medicine (Baltimore)* 95: e2475.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002475>
 77. Nayak R, Rosh I, Kustanovich I, Stern S (2021) Mood Stabilizers in Psychiatric Disorders and Mechanisms Learnt from In Vitro Model Systems. *Int J Mol Sci* 22: 9315.
<https://doi.org/10.3390/ijms22179315>
 78. Qiu HM, Yang JX, Jiang XH, Hu XY, Liu D, Zhou QX (2015) Enhancing tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase expression and improving oxidative stress involved in the antidepressant effect of sodium valproate on rats undergoing chronic unpredicted stress. *Neuroreport* 26: 1145–1150.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000482>
 79. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M (2011) A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 676–692.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
 80. Cárdenas-Rodríguez N, Coballase-Urrutia E, Rivera-Espinosa L, Romero-Toledo A, Sampieri A 3rd, Ortega-Cuellar D, Montesinos-Correa H, Florian-Sánchez E, Carmona-Aparicio L (2013) Modulation of antioxidant enzymatic activities by certain antiepileptic drugs (valproic acid, oxcarbazepine, and topiramate): evidence in humans and experimental models. *Oxid Med Cell*

- Longev 2013: 598493.
<https://doi.org/10.1155/2013/598493>
81. *Beltrán-Sarmiento E, Arregoitia-Sarabia CK, Floriano-Sánchez E, Sandoval-Pacheco R, Galván-Hernández DE, Coballase-Urrutia E, Carmona-Aparicio L, Ramos-Reyna E, Rodríguez-Silverio J, Cárdenas-Rodríguez N* (2018) Effects of Valproate Monotherapy on the Oxidant-Antioxidant Status in Mexican Epileptic Children: A Longitudinal Study. *Oxid Med Cell Longev* 2018: 7954371.
<https://doi.org/10.1155/2018/7954371>
 82. *Akindele AJ, Otugor E, Singh D, Ota D, Benebo AS* (2015) Hypoglycemic, antilipidemic and antioxidant effects of valproic acid in alloxan-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 762: 174–183.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.044>
 83. *Khan S, Kumar S, Jena G* (2016) Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. *Biochimie* 125: 42–52.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.02.014>
 84. *Rakitin A* (2017) Does Valproic Acid Have Potential in the Treatment of Diabetes Mellitus? *Front Endocrinol (Lausanne)* 8: 147.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00147>
 85. *Bourin M* (2020) Mechanism of Action of Valproic Acid and Its Derivatives. *SOJ Pharm Sci* 7: 1–4.
<https://doi.org/10.15226/2374-6866/7/1/00199>
 86. *Valvasori SS, Gava FF, Dal-Pont GC, Simoes HL, Damiani-Neves M, Andersen ML, Boeck CR, Quevedo J* (2019) Effects of lithium and valproate on ERK/ JNK signaling pathway in an animal model of mania induced by amphetamine. *Heliyon* 5: e01541.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01541>
 87. *Hao Y, Creson T, Zhang L, Li P, Du F, Yuan P, Gould TD, Manji HK, Chen G* (2004) Mood stabilizer valproate promotes ERK pathway-dependent cortical neuronal growth and neurogenesis. *J Neurosci* 24: 6590–6599.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5747-03.2004>
 88. *Lee JG, Woo YS, Park SW, Seog DH, Seo MK, Bahk WM* (2022) Neuromolecular Etiology of Bipolar Disorder: Possible Therapeutic Targets of Mood Stabilizers. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 20: 228–239.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.2.228>
 89. *Boeckeler K, Adley K, Xu X, Jenkins A, Jin T, Williams RS* (2006) The neuroprotective agent, valproic acid, regulates the mitogen-activated protein kinase pathway through modulation of protein kinase A signaling in Dictyostelium discoideum. *Eur J Cell Biol* 85: 1047–1057.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.04.013>
 90. *Muneer A* (2017) Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 15: 100–114.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.2.100>
 91. *Jonathan RW, Dalton EC, Harwood AJ, Williams RS* (2005) GSK-3 activity in neocortical cells is inhibited by lithium but not carbamazepine or valproic acid. *Bipolar Disord* 7: 260–265.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00194.x>
 92. *Li X, Liu M, Cai Z, Wang G, Li X* (2010) Regulation of glycogen synthase kinase-3 during bipolar mania treatment. *Bipolar Disord* 12: 741–752.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00866.x>
 93. *Fukuchi M, Nii T, Ishimaru N, Minamino A, Hara D, Takasaki I, Tabuchi A, Tsuda M* (2009) Valproic acid induces up- or down-regulation of gene expression responsible for the neuronal excitation and inhibition in rat cortical neurons through its epigenetic actions. *Neurosci Res* 65: 35–43.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.05.002>
 94. *Kim SA, Jang EH, Lee J, Cho SH* (2023) Neonatal Exposure to Valproate Induces Long-Term Alterations in Steroid Hormone Levels in the Brain Cortex of Prepubertal Rats. *Int J Mol Sci* 24: 6681.
<https://doi.org/10.3390/ijms24076681>
 95. *Felisbino MB, Ziemann M, Khurana I, Okabe J, Al-Hasani K, Maxwell S, Harikrishnan KN, de Oliveira CBM, Mello MLS, El-Osta A* (2021) Valproic acid influences the expression of genes implicated with hyperglycaemia-induced complement and coagulation pathways. *Sci Rep* 11: 2163.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-81794-4>
 96. *Guerra M, Medici V, Weatheritt R, Corvino V, Palacios D, Geloso MC, Farini D, Sette C* (2023) Fetal exposure to valproic acid dysregulates the expression of autism-linked genes in the developing cerebellum. *Transl Psychiatry* 13: 114.
<https://doi.org/10.1038/s41398-023-02391-9>
 97. *Arafat EA, Shabaan DA* (2019) The possible neuroprotective role of grape seed extract on the histopathological changes of the cerebellar cortex of rats prenatally exposed to Valproic Acid:

- Animal model of autism. *Acta Histochem* 121: 841–851.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.08.002>
98. *Chen J, Lei L, Tian L, Hou F, Roper C, Ge X, Zhao Y, Chen Y, Dong Q, Tanguay RL, Huang C* (2018) Developmental and behavioral alterations in zebrafish embryonically exposed to valproic acid (VPA): An aquatic model for autism. *Neurotoxicol Teratol* 66: 8–16.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.01.002>
 99. *Gervain J, Vines BW, Chen LM, Seo RJ, Hensch TK, Werker JF, Young AH* (2013) Valproate re-opens critical-period learning of absolute pitch. *Front Syst Neurosci* 27: 102.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00102>
 100. *Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS* (2006) Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry* 1: 1116–1125.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001893>
 101. *Mello MLS* (2021) Sodium Valproate-Induced Chromatin Remodeling. *Front Cell Dev Biol* 9: 645518.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645518>
 102. *Veronezi GM, Felisbino MB, Gatti MS, Mello ML, Vidal BC* (2017) DNA Methylation Changes in Valproic Acid-Treated HeLa Cells as Assessed by Image Analysis, Immunofluorescence and Vibrational Microspectroscopy. *PLoS One* 12: e0170740.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170740>
 103. *Detich N, Bovenzi V, Szyf M* (2003) Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J Biol Chem* 278: 27586–27592.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M303740200>
 104. *Zhang Z, Convertini P, Shen M, Xu X, Lemoine F, de la Grange P, Andres DA, Stamm S* (2013) Valproic acid causes proteasomal degradation of DICER and influences miRNA expression. *PLoS One* 8: e82895.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082895>
 105. *Lloyd KA* (2013) A scientific review: mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. *Bioscience Horizons: Int J Stud Res* 6: hzt003.
<https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzt003>
 106. *Chen G, Yuan PX, Jiang YM, Huang LD, Manji HK* (1999) Valproate robustly enhances AP-1 mediated gene expression. *Brain Res Mol Brain Res* 64: 52–58.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00303-9](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00303-9)
 107. *Belyaev ND, Nalivaeva NN, Makova NZ, Turner AJ* (2009) Neprilysin gene expression requires binding of the amyloid precursor protein intracellular domain to its promoter: implications for Alzheimer disease. *EMBO Rep* 10: 94–100.
<https://doi.org/10.1038/embor.2008.222>
 108. *Qing H, He G, Ly PT, Fox CJ, Staufjenbiel M, Cai F, Zhang Z, Wei S, Sun X, Chen C-H, Zhou W, Wang K, Song W* (2008) Valproic acid inhibits A β production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med* 205: 2781–2789.
<https://doi.org/10.1084/jem.20081588>
 109. *Appleby BS, Cummings JL* (2013) Discovering new treatments for Alzheimer's disease by repurposing approved medications. *Curr Top Med Chem* 13: 2306–2327.
<https://doi.org/10.2174/15680266113136660162>
 110. *Zhang C, Sun L, Sun H* (2022) Effects of magnesium valproate adjuvant therapy on patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 101: e29642.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029642>
 111. *Lynch DG, Narayan RK, Li C* (2023) Multi-Mechanistic Approaches to the Treatment of Traumatic Brain Injury: A Review. *J Clin Med* 12: 2179.
<https://doi.org/10.3390/jcm12062179>
 112. *Yi J, Zhang L, Tang B, Han W, Zhou Y, Chen Z, Jia D, Jiang H.* (2013) Sodium Valproate Alleviates Neurodegeneration in SCA3/MJD via Suppressing Apoptosis and Rescuing the Hypoacetylation Levels of Histone H3 and H4. *PLoS One* 8: e54792.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054792>
 113. *Nalivaeva NN, Zhuravin IA, Turner AJ* (2020) Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease. *Mech Ageing Dev* 192: 111363.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111363>
 114. *Vasilev DS, Dubrovskaya NM, Zhuravin IA, Nalivaeva NN* (2021) Developmental Profile of Brain Neprilysin Expression Correlates with Olfactory Behaviour of Rats. *J Mol Neurosci* 71: 1772–1785.
<https://doi.org/10.1007/s12031-020-01786-3>
 115. *Nalivaeva NN, Belyaev ND, Lewis DI, Pickles AR, Makova NZ, Bagrova DI, Dubrovskaya NM, Plesneva SA, Zhuravin IA, Turner AJ* (2012) Effect of sodium valproate administration on brain neprilysin expression and memory in rats. *J Mol Neurosci* 46: 569–577.
<https://doi.org/10.1007/s12031-011-9644-x>

116. *Наливаева НН, Васильев ДС, Дубровская НМ, Turner AJ, Журавин ИА* (2020) Роль неприлизина в синаптической пластичности и памяти. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 106: 1191–1208. [*Nalivaeva NN, Vasiliev DS, Dubrovskaya NM, Turner AJ, Zhuravin IA* (2020) Role of Neprilysin in Synaptic Plasticity and Memory. *Russ J Physiol* 106: 1191–1208. (In Russ)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813920100076>
117. *Marr RA, Hafez DM* (2014) Amyloid- β and Alzheimer's disease: the role of neprilysin-2 in amyloid- β clearance. *Front Aging Neurosci* 6: 187. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00187>
118. *Nalivaeva NN, Turner AJ* (2019) Targeting amyloid clearance in Alzheimer's disease as a therapeutic strategy. *Br J Pharmacol* 176: 3447–3463. <https://doi.org/10.1111/bph.14593>
119. *Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R, López-Guerrero JA* (2020) Valproic Acid and Its Amidic Derivatives as New Antivirals against Alpha herpesviruses. *Viruses* 12: 1356. <https://doi.org/10.3390/v12121356>
120. *Soria-Castro R, Schcolnik-Cabrera A, Rodríguez-López G, Campillo-Navarro M, Puebla-Osorio N, Estrada-Parra S, Estrada-García I, Chacón-Salinas R, Chávez-Blanco AD* (2019) Exploring the Drug Repurposing Versatility of Valproic Acid as a Multifunctional Regulator of Innate and Adaptive Immune Cells. *J Immunol Res* 2019: 9678098. <https://doi.org/10.1155/2019/9678098>

Molecular Mechanisms of Valproic Acid Action on Signalling Systems and Brain Functions

A. N. Tursunov^a, D. S. Vasilyev^{b, *}, and N. N. Nalivaeva^{b, **}

^a*St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

^b*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: dvasilyev@bk.ru*

***e-mail: natalia.nalivaeva@outlook.com*

Valproic acid (valproate, VA) has been widely used as an antiepileptic agent for several decades, as well as in the treatment of bipolar affective disorder. For many years, the ability of VA to stop epileptic seizures of a different nature has been associated with increased GABAergic neurotransmission, inhibition of glutamatergic neurotransmission and a general decrease in CNS hyperactivity by acting on ion channels, however precise mechanisms of VA anticonvulsant effects are still not clear. Over time, the effects of VA on other neurotransmitter systems, enzymes and intracellular signalling pathways have been revealed, however they do not explain the effectiveness of the drug as an anticonvulsant and mood stabilizer, but only expand its pharmacological profile. Over the past 10 years, the focus of interest in valproate research has changed due to its ability to alter gene expression both by inhibiting histone deacetylases and by changing levels of DNA methylation. These new studies reveal alternative mechanisms of valproate action rather than trying to test and confirm hypotheses previously put forward.

Keywords: valproic acid, pharmacodynamics, epilepsy, depression, affective spectrum disorders, regulation of gene expression, histone deacetylase inhibition, neuroprotection