

doi : 10.52485/19986173_2023_3_89

УДК 616.8-008.9:615.2

^{1,2} Шнайдер Н.А., ¹ Гречкина В.В., ² Петрова М.М., ¹ Насырова Р.Ф.
**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО
 МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

¹ *Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, Россия;*

² *Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия*

Цель: Обновить уровень знаний неврологов и терапевтов об особенностях клинической картины метаболического синдрома (МС), вызванного приемом вальпроевой кислоты (ВК).

Материалы и методы. Обзор проводился по базам данных PubMed, Web of Science, Springer, Google Scholar и e-Library.

Результаты. Риск развития ВК-индуцированного МС зависит дозы и длительности приема ВК, а также от генетической предрасположенности. Эта нежелательная реакция (НР) значительно ухудшает качество жизни пациентов, которые получают ВК длительно. Помимо увеличения веса и инсулинорезистентности, ВК-индуцированный МС сопровождается дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Изменения метаболома у пациентов, длительно получающих ВК, включают совокупность изменений уровня метаболических биомаркеров в биологических жидкостях и различных органах и тканях организма, включая пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, биогенные амины, витамины и минералы. Такие изменения метаболома могут существенно влиять не только на фенотип заболевания, но также на ожидаемый терапевтический ответ на ВК и на посттрансляционные процессы, включая вторичные изменения транскриптома и протеома у пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Заключение. Проблема ВК-индуцированного МС является важной междисциплинарной проблемой неврологии и терапии, требующей персонализированного подхода к прогнозированию и ранней диагностики с целью повышения безопасности психофармакотерапии и улучшения качества жизни пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Ключевые слова: вальпроевая кислота, нежелательная реакция, лекарственно-индуцированный метаболический синдром, персонализированная медицина.

^{1,2} Shnayder N.A., ¹ Grechkina V.V., ² Petrova M.M., ¹ Nasyrova R.F.
CLINICAL PATTERN OF VALPROATE-INDUCED METABOLIC SYNDROME

¹ *Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhtereva St., St. Petersburg, Russia, 192019;* ² *V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, 1 Partizan Zheleznyk Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

Aim. Update the level of knowledge of neurologists and therapists about the features of the clinical pattern of metabolic syndrome (MS) caused by taking valproic acid (VPA).

Materials and methods. The review was conducted on the databases PubMed, Web of Science, Springer, Google Scholar and e-Library.

Results. The risk of developing VPA-induced MS depends on the dose and duration of taking VPA, as well as on genetic predisposition. This ADR significantly worsens the quality of life of patients who receive VPA for a long time. In addition to weight gain and insulin resistance, VPA-induced MS is accompanied by dyslipidemia, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Changes in the metabolome in patients receiving VPA for a long time include a set of changes in the level of metabolic biomarkers in biological fluids and various organs and tissues of the body, including peptides, lipids, amino acids, nucleic acids, carbohydrates, biogenic amines,

vitamins and minerals. Such changes in the metabolome can not only significantly affect the phenotype of the disease, but also the expected therapeutic response to VPA and significantly affect posttranslational processes, including secondary transcriptome and proteome changes in patients with neurological diseases and mental disorders.

Conclusion. *The problem of VPA-induced MS is an important interdisciplinary problem of neurology and therapy, requiring a personalized approach to prognosis and early diagnosis in order to increase the safety of psychopharmacotherapy and improve the quality of life of patients with neurological diseases and mental disorders.*

Key words: *valproic acid, adverse drug reaction, drug-induced metabolic syndrome, personalized medicine.*

Прогнозирование и ранняя диагностика нежелательных реакций (НР) фармакотерапии нуждается в активизации усилий практикующих врачей. В связи с этим 05 мая 2023 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендовало заявителям регистрации и производителям лекарственных средств (ЛС) внести изменения в инструкцию препаратов, содержащих в качестве действующего (активного) соединения вальпроовую кислоту (ВК) [1]. Как известно, ВК ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 2-пропилвалериановая кислота) является психотропным ЛС, которое применяют при лечении многих неврологических заболеваний и психических расстройств. Как правило, применение ВК длительно, что повышает риск развития ВК-индуцированного метаболического синдрома (МС) [2]. Однако до настоящего времени нет единых персонализированных подходов к прогнозированию рисков, профилактике и коррекции ВК-индуцированного МС и алгоритмов принятия решений для практикующего врача (невролога, психиатра, клинического фармаколога, терапевта), которые могли бы облегчить трансфер результатов фундаментальных (доклинических) и клинических исследований токсических метаболитов ВК в реальную клиническую практику и реализацию нормативных документов на уровне учреждений здравоохранения.

Как известно, МС объединяет набор патологических клинических и метаболических данных, описывающих ключевые звенья в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. МС включает висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, высокое артериальное давление (АД), повышенное содержание триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови [3, 4]. Критерии МС являются: окружность талии: мужчины > 102 см, женщины > 88 см (исключение: критерии International Diabetes Federation (IDF): мужчины > 94 см, женщины > 80 см) [5]; АД: $\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст. [6]; уровень ЛПВП в сыворотке крови < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л); уровень ТГ в сыворотке крови ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) [6]; уровень глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л; (исключение: критерии Adult Treatment Panel (АТРП): ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)) [7].

В общей популяции МС ассоциируется с повышенным относительным риском развития сахарного диабета и повышенным риском ишемической болезни сердца, инсульта и преждевременной смерти [8]. Согласно АТРП [7], распространенность МС составляет 18,4% среди мужчин и 14,4% среди женщин в Европе, 28,8% среди мужчин и 31,8% среди женщин в странах Южной Азии, в то время как среди общей популяции этот показатель составляет 15,7% в Тайване, 23,7% в США [9]. В России распространенность МС составляет 20% и более у лиц репродуктивного возраста, а у лиц старше 60 лет – около 47% (при этом у женщин он встречается в 2,4 раза чаще) [10, 11].

Лекарственно индуцированный МС – это совокупность таких состояний, как: абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, высокое АД, возникающих на фоне приема лекарственных средств (ЛС) [12]. Лекарственно-индуцированный МС может быть ассоциирован с различными лекарственными препаратами, включая психотропные лекарства [13]. Среди психотропных ЛС наиболее частой причиной развития ЛС-индуцированный МС являются препараты ВК и антипсихотики [14, 15] (Рис. 1).

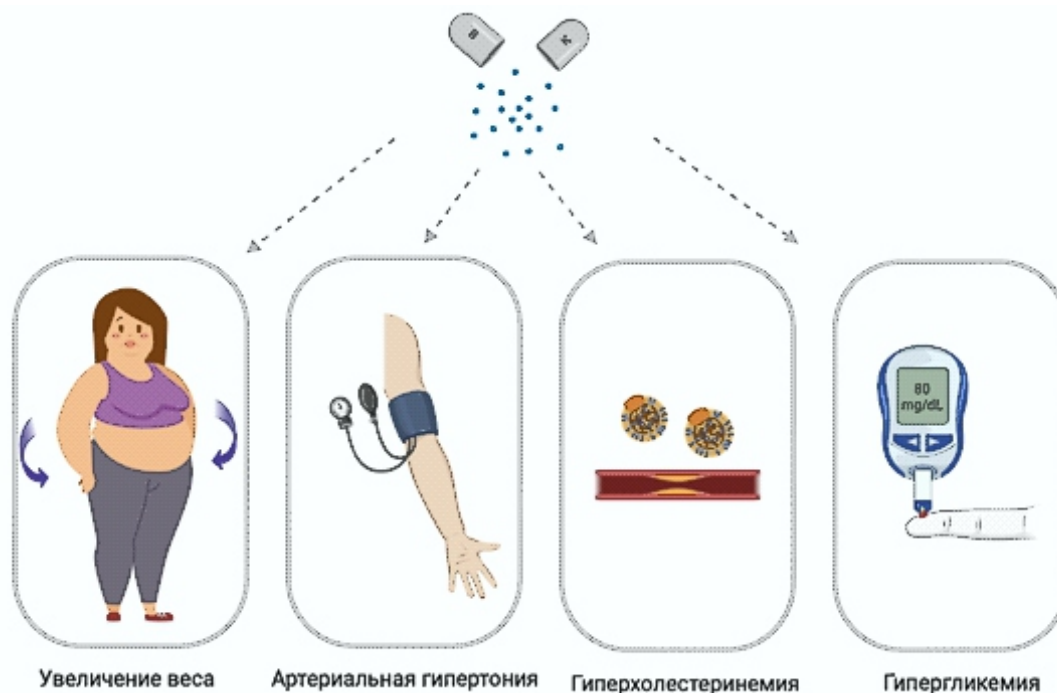


Рис. 1. Клиническая картина вальпроат-индуцированного метаболического синдрома (адаптировано авторами из [<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>] [54]).

Кроме того, риск развития ВК-индуцированного МС зависит дозы и длительности приема вальпроатов, а также от генетической предрасположенности. Эта НР значительно ухудшает качество жизни пациентов, которые получают вальпроаты длительно. С этой позиции, актуальной проблемой являются как прогнозирование и профилактика развития ВК-индуцированного МС, так и его ранняя диагностика. Значительное увеличение веса является одной из наиболее частых проблем (10-70%) при применении ВК, как у детей, так и у взрослых. Кроме того, длительное применение ВК ассоциировано с повышением уровня инсулина в плазме, развитием инсулинорезистентности, особенно в подгруппе детей и женщин. Помимо увеличения веса и инсулинорезистентности, ВК-индуцированный МС сопровождается дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа [16, 17].

Целью настоящего обзора является обновление знаний неврологов об особенностях клинической картины МС, вызванного препаратами, содержащими ВК.

Вальпроат-индуцированное увеличение веса. ВК-индуцированное увеличение веса, также известное как центральное ожирение, характеризуется избыточным накоплением жира в области живота и связано с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Процент жира в организме и соотношение объема талии к объему бедер статистически достоверно различаются между полами: у женщин выше процент жира в организме и ниже соотношение объема талии к объему бедер. Особенности абдоминального ожирения, связанного с приемом ВК, являются: увеличение массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии; увеличение количества жира в области живота, измеряемое окружностью талии или отношением талии к бедрам; инсулинорезистентность, которая может способствовать развитию абдоминального ожирения.

Результаты ранее проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение веса чаще встречается у женщин с эпилепсией, получающих ВК, чем у мужчин [18]. Поэтому пол можно считать одним из немодифицированных факторов риска [18]. У пациентов женского пола дополнительным фактором риска ВК-индуцированного увеличения веса являются: молодой возраст (увеличение веса чаще наблюдается у девочек постпубертатного возраста, принимающих ВК, а также у пациентов, получающих ВК в период полового созревания, если эпилепсия и терапия продолжают во взрослом возрасте) [19]. У девочек-подростков ВК-индуцированное увеличение веса имеет не только серьезные психологические последствия, но также может стать причиной развития

важных эндокринологических отклонений и снижения комплаентности к противоэпилептической терапии. Механизм, посредством которого ВК может вызывать увеличение веса, является предметом дискуссии. Были выдвинуты различные гипотезы для объяснения влияния ВК на увеличение веса: дисрегуляция гипоталамической системы, влияние на уровень адипокинов; гиперинсулинемия; инсулинорезистентность [20].

Так, экспериментальные данные показали, что ВК может вызывать дисрегуляцию гипоталамической системы [21]. Эта гипотеза может быть объяснена усилением передачи гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гипоталамической оси. Она подтверждается исследованиями, что у пациентов с эпилепсией, получавших ВК, которые сообщали об увеличении веса, на фоне усиления аппетита и утоления его высококалорийной пищей и/или высококалорийными напитками [20].

Другая гипотеза заключается в том, что ВК может вызывать увеличение веса путем изменения экспрессии генов адипокинов, которые экспрессируются в головном мозге (гипофизе). Эти гены кодируют нейропептиды, участвующие в центральном энергетическом метаболизме, такие как резистин и фактор жировой ткани, индуцированный голоданием (также известный как ангиопоэтин-подобный белок 4), которые стали основными мишенями ВК, связанными с этиологией ожирения, синтезом лептина и развитием инсулинорезистентности [22]. Хотя ВК может изменять экспрессию генов в гипоталамусе *in vitro* [23], неясно, оказывает ли ВК такие эффекты *in vivo* [20]. ВК может оказывать влияние на адипокины, высвобождаемые жировой тканью, такие как адипонектин, лептин, растворимый рецептор лептина, и грелин [20]. ВК может увеличивать экспрессию матричной рибонуклейновой кислоты (мРНК) адипонектин-связывающих рецепторов (adipoR1), в клеточной линии гепатомы человека HepG2 [24]. Поскольку известно, что экспрессия мРНК адипонектина снижается после лечения ВК *in vivo* [25], повышенная экспрессия мРНК adipoR1 в клетках печени, возможно, представляет собой благоприятную реакцию, уравнивающую подавленную секрецию адипонектина из адипоцитов. Изменения в этом балансе экспрессии рецептора/лиганда могут способствовать изменениям в окислении жирных кислот и развитию инсулинорезистентности при ВК-индуцированном увеличении веса.

Инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность – это патологическое состояние, при котором клетки нормально не реагируют на инсулин [26]. Инсулин – гормон, который облегчает транспортировку глюкозы из крови в клетки, тем самым уменьшая уровень глюкозы в крови. Инсулин выделяется поджелудочной железой в ответ на углеводы, потребляемые в рационе. При инсулинорезистентности высокий уровень инсулина не оказывает ожидаемого влияния на транспорт глюкозы и уровень сахара в крови [27]. Инсулинорезистентность может быть вызвана различными факторами, включая ожирение, малоподвижный образ жизни, диету с высоким содержанием жиров и некоторыми заболеваниями, такими как синдром поликистозных яичников, а также, как НР при длительном приеме ВК [28].

Механизмы, с помощью которых ВК вызывает инсулинорезистентность, еще не до конца изучены, но предполагается, что они опосредуются несколькими факторами. Было показано, что ВК усиливает окислительный стресс, воспаление и стресс эндоплазматического ретикулума, все из которых могут способствовать развитию инсулинорезистентности [29]. Кроме того, было установлено, что ВК увеличивает экспрессию генов CEBP Alpha и SOCS-3, CEBP Alpha и 3T3-L1, участвующих в развитии инсулинорезистентности [30]. Также выявлено, что ВК подавляет глюконеогенез и экспрессию глюкагона, а также вызывает гистопатологические изменения в поджелудочной железе и печени [31]. Результаты других исследований дают противоречивые выводы, в том числе высказана гипотеза об антидиабетической роли ВК при сахарном диабете 2 типа путем модуляции инсулиновой сигнализации и глюконеогенеза, опосредованного белком вилочковой железы O1. Поскольку ВК является хорошо зарекомендовавшим себя ЛС, подробные молекулярные механизмы настоящих результатов могут быть изучены для возможного нового клинического применения вальпроатов [31]. Важно отметить, что связь между ВК и инсулинорезистентностью пока не является окончательной, поскольку имеются исследования, в которых связь между приемом вальпроатов и развитием инсулинорезистентности не доказана [32]. Необходимо дальнейшее исследование данного вопроса.

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия – синдром повышения систолического АД от 140 мм рт. ст. и выше, и одновременно или самостоятельно – диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. [33]

Артериальная гипертензия является одной из основных причин смертности и влияет на финансовое бремя системы здравоохранения в мире [34]. Имеется множество исследований, которые дают противоречивые результаты в отношении влияния ВК на развитие артериальной гипертензии.

В экспериментах на животной модели было показано, что ВК снижает АД у спонтанно гипертензивных крыс и предотвращает артериальную гипертензию, вызванную высокожировой диетой [35]. Известно, что ВК обладает широким механизмом действия, включая блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов, увеличение ГАМК и ингибирование глутамата/ N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) рецепторов, опосредующих возбуждение нейронов. Также, ВК может влиять на внеклеточный путь киназы, связанной с сигналом (extracellular signal-related kinase (ERK)) [15]. Ангиотензин приводит к повышению АД путем активации ERK-пути в сосудах гладкомышечных клетках [35, 36]. С другой стороны, было показано, что под действием ангиотензина происходит фосфорилирование и активация ERK. Поскольку ВК может вызывать снижение фосфорилирования ERK, за этим может последовать уменьшение сердечного фиброза, вызванного ангиотензином. Поэтому возможно, что ВК также снижает АД за счет уменьшения фосфорилирования ERK. Однако, необходимы дальнейшие изучения данного механизма влияния ВК на уменьшение фосфорилирования ERK и снижение АД [37].

Кроме того, ВК действует как прямой ингибитор деацетилазы гистонов. Гиперацетилирование остатков лизина на гистонах способствует расслаблению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и позволяет увеличить транскрипцию генов [14]. Длительное ингибирование деацетилазы гистонов при применении ВК, независимо от ответа на АД, уменьшает гипертрофические, провоспалительные и гипертензивные реакции путем снижения реактивных форм кислорода и экспрессии рецептора ангиотензина II типа 1 в сердце, демонстрируя важность неконтролируемой активности деацетилазы гистонов при артериальной гипертензии [38]. Также имеются зарегистрированные случаи повышения АД после начала терапии вальпроатами [39].

Гиперхолестеринемия. Гиперхолестеринемия является фактором риска развития атеросклероза [40]. Общий холестерин увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 2.52 – 3.20 раз в репродуктивном возрасте [41]. Несколько исследований также показали, что у людей с эпилепсией повышается смертность от атеросклероза [42, 43]. Влияние ВК на сывороточный уровень общего холестерина до сих пор остается предметом споров. Существует значительное изменение в профилях липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. Ряд исследований продемонстрировали, что у пациентов, длительно принимающих ВК, нет никаких изменений липидного профиля, индуцированного этим антиконвульсантом [42].

Наконец, некоторые исследования показывают эффект снижения сывороточного уровня общего холестерина при длительной терапии вальпроатами [44]. Снижение общего уровня холестерина при длительном использовании ВК может быть вызвано повышением активности некоторых органов/органелл, которые также способствуют метаболизму холестерина. Так как ВК может ингибировать окислительный стресс в эндоплазматическом ретикулуме через путь гликогенсинтазы киназы 3/β, это может влиять на регулирование метаболизма холестерина и запуску механизмов атерогенеза [42].

С другой стороны, показано, что ВК может повышать уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП после 12 месяцев применения [45]. Среднее значение толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов с эпилепсией, получавших ВК, было выше, чем у здоровых людей. Это также доказывает, что ВК может способствовать развитию атеросклероза [46].

Механизм изменения липидного профиля под влиянием ВК и риск развития ВК-индуцированной холестеринемии недостаточно изучены. Возможный механизм может быть связан с ВК-индуцированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, что приводит к нарушению транспорта липидов и липогенеза [47].

Гипергликемия. ЛС-индуцированная гипергликемия является глобальной проблемой, так как увеличивает риск микрососудистых и макрососудистых осложнений, инфекций, метаболической комы и даже смерти [48]. ВК ингибирует диацетилазу гистонов класса I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8) и класса IIa (HDAC4, HDAC5 и HDAC7), что приводит к увеличению ацетилирования гистонов H2, H3 и H4, которые изменяют экспрессию связанных с ними генов [15].

Недавно было исследовано использование ВК при различных заболеваниях в качестве стратегии повторного применения клинически одобренных ЛС. С другой стороны, имеются сообщения о том, что ВК снижает уровень глюкозы в крови и отложение жира в жировой ткани и печени мышей и крыс, а гистондиацетилазы классов I, и IIa, по-видимому, участвуют в контроле сигнализации глюконеогенеза и выработки инсулина. С другой стороны, ВК может уменьшить микрососудистые осложнения сахарного диабета [49], что требует изучения механизма этого лекарственного ответа на препараты ВК.

Таким образом, ВК-индуцированный МС является важной междисциплинарной проблемой здравоохранения. Однако, многие годы НР не указывалась в клиническом диагнозе, как и отсутствовала персонализированная стратегия диагностики и прогнозирования ВК-индуцированного МС. Традиционно лабораторная диагностика ВК-индуцированного МС и оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний включает анализ биомаркеров крови (сыворотки или плазмы), включая общий холестерин, ТГ, HDL-C, LDL-C, инсулин и С-пептид [50]. Метаболическая перегрузка у пациентов, длительно получающих ВК, вызывает окислительный стресс, при котором нарушается баланс между производством и инактивацией реактивных форм кислорода. Эти вещества играют важную роль во многих физиологических системах, но в условиях повышенного окислительного стресса они способствуют клеточной дисфункции [51]. Окислительный стресс может играть важную роль в проявлениях, связанных с ВК-индуцированным МС (атеросклероз, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность [51]).

Таблица 1.

Потенциальные биомаркеры сыворотки и плазмы крови вальпроат-индуцированного метаболического синдрома

Биомаркер	Справочные значения	Изменение показателей метаболизма	Симптом
Углеводы			
Глюкоза	$7,19 \pm 0,94$ ммоль/л	Спорный	Инсулинорезистентность; Гиперинсулинемия
Кислоты			
Мочевая кислота	$335,67 \pm 94,77$ ммоль/л	Спорный	Спорный
Гормоны			
Адипонектин	13 086,6 – 14 196,7 нг/мл	Низкий	Инсулинорезистентность
Хемерин	Нет данных	Высокий	Ишемическая болезнь сердца
Грелин	$110,2 \pm 41,23$ пг/мл	Высокий	Ожирение
Инсулин	0,85 – 1,7 ммоль/л.	Высокий	Инсулинорезистентность
Лептин	8,54 – 14,4 нг/мл	Высокий	Инсулинорезистентность; Лептиновая резистентность
Оментин	$140,19 \pm 7,35$ нг/мл	Нормальный	Спорный
Паратиреоидный гормон	15 – 65 пг/мл	Высокий	Сердечно-сосудистые заболевания
Тестостерон	Нет данных	Спорный	Ожирение

Тиреоидный стимулирующий гормон	0.4 – 5.5 мIU/мл	Спорный	Сердечно-сосудистые заболевания
Другие органические соединения			
Билирубин прямой и общий	2.5 – 9 ммоль/л	Высокий	Спорный
Белки			
Связывающий жирные кислоты белок адипоцитов	Нет данных	Высокий	Ожирение; Кардиометаболические нарушения
С-пептид	1.1 – 0.9 нг/мл	Спорный	Связанные с инсулином заболевания
CD40 лиганд	N/A	Низкий	Ишемическая болезнь сердца
Цистатин С	0.5 – 0.89 ± 0.23 мг/л	Высокий	Кардиометаболические нарушения
Ферритин	М 20 – 250 мкг/л, F 10 – 120 мкг/л	Спорный	Оксидативный стресс; Кардиометаболические нарушения
Фибриноген	0.53 – 1.6 г/л	Низкий	Кровотечение
Фактор роста фибробластов 21	107.44 ± 18.07 – 204.19 ± 53.57 пг/мл	Высокий	Ожирение; Каротидный атеросклероз
Хемоаттрактант моноцитов протеин-1	Нет данных	Спорный	Ишемическая болезнь сердца
Ингибитор активатора плазминогена-1	Нет данных	Низкий	Профибринолитический эффект
Ретинол-связывающий белок 4	6-400.0 нг/мл	Низкий	Спорный
Фактор некроза опухоли-а	< 8.1 пг/мл	Спорный	Ишемическая болезнь сердца
Нейропептид Y	16 нМ	Высокий	Гиперинсулинемия
Липиды			
Окисленный липопротеин низкой плотности	26 – 117 IU/л	Спорный	Кардиометаболические нарушения
Холестерин	3 – 6 ммоль/л	Спорный	Спорный
Аполипопротеин А1	0.99 ± 0.29 г/л	Низкий	Спорный
Аполипопротеин В	0.97 – 0.09 г/л	Низкий	Спорный
Свободные жирные кислоты	М 8.3 – 10.9 мг/мл, F 11.4 – 13.6 мг/мл	Высокий	Инсулинорезистентность
ЛПВП	2.89 – 0.23 ммоль/л	Низкий	Инсулинорезистентность
ЛПНП	0.94 ± 0.23 ммоль/л	Низкий	Спорный

Триглицериды	3.19 – 0,21 ммоль/л	Высокий	Дислипидемия, ожирение
Ферменты			
Супероксид-дисмутаза	1200 – 2000 U/г	Низкий	Оксидативный стресс; Воспаление
Гамма-глутамил трансфераза	M 10 – 71 U/л, F 6 – 42 U/л	Высокий	Оксидативный стресс; Воспаление
Липопротеин-ассоциирован- ная фосфолипаза А	< 200 мг/мл	Спорный	Спорный
Амилаза	28 – 85 U/л	Спорный	Спорный
Витамины			
Витамин D	30 – 100 мг/мл	Низкий	Сердечно-сосудистые заболевания
Витамин E	5.00 – 18.00 мг/мл	Низкий	Оксидативный стресс
Прочие			
Лиганд CD40	Нет данных	Высокий	Сердечно-сосудистые заболевания; Сахар- ный диабет

Примечание: (адаптировано авторами из [<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>] [54]).

Таблица 2.

Потенциальные мочевые биомаркеры вальпроат-индуцированного метаболического синдрома

Биомаркер	Справочные значения	Изменения в МС	Симптомы МС
Углеводы			
Глюкоза	0 – 0.8 ммоль/л	Высокий	Инсулинорезистентность
Мальтитол	Нет данных	Высокий	Инсулинорезистентность
Аминокислоты			
Ароматические аминокислоты	Нет данных	Высокий	Сахарный диабет 2 тип
Гистидин	52 – 162 ммоль/мл	Низкий	Артериальная гипертензия
Триптофан	0.4 – 1.4 мг	Высокий	Сердечно-сосудистые за- болевания
Органические кислоты			
Салициловая кислота	Нет данных	Высокий	Ожирение
4-гидроксифенилпириновин- градная кислота	Нет данных	Высокий	Инсулинорезистентность

Примечание: (адаптировано авторами из [<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>] [54]).

Известно, что метаболом представляет совокупность химических веществ с небольшими молекулами в организме, но также функциональное состояние организма и обеспечивает многогранное считывание совокупной активности эндогенных (клеточных) и экзогенных (экологических) процессов [52]. Изменения метаболома у пациентов, длительно получающих ВК, включают совокупность изменений уровня

метаболических биомаркеров в биологических жидкостях и различных органах и тканях организма, включая пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, биогенные амины, витамины и минералы. Такие изменения метаболома могут не только существенно влияет на фенотип заболевания, но также на ожидаемый терапевтический ответ на ВК и существенно влияет на посттрансляционные процессы, включая вторичные изменения транскриптома и протеома у пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами. Некоторые компоненты метаболома и при приеме ВК быстро и заметно колеблются в зависимости от воздействия биологических и экологических факторов. Факторы, которые, как известно, влияют на метаболом включают транскриптом, который включает набор всех транскриптов, синтезированных одной клеткой или группой клеток, включая некодирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК); протеом, представляющий собой набор белков организма, вырабатываемого клеткой, тканью или организмом; и геном, а именно набор наследственных факторов [14], а также возраст, пол, лекарства, диета, время суток, менструальный цикл, стресс. В зависимости от изменений метаболома у пациента, принимающего ВК, может развиваться (или нет) ВК-индуцированный МС. Возможность прогнозирования и ранней диагностики ВК-индуцированного МС реализуется путем исследования кровяных и мочевых метаболических биомаркеров [53], что представляет несомненный клинический интерес. Хотя, следует признать, что активный скрининг ВК-индуцированного МС нуждается в дальнейшем развитии и более широком применении в реальной клинической практике.

Можно выделить три типа развития ВК-индуцированного МС, основанных на отсутствии или присутствии кровяных (сывороточных и/или плазменных) и мочевых биомаркеров у пациентов, которые длительно получают вальпроаты (3 месяца и более): определенный, вероятный и возможный (Рисунок 2) [54].

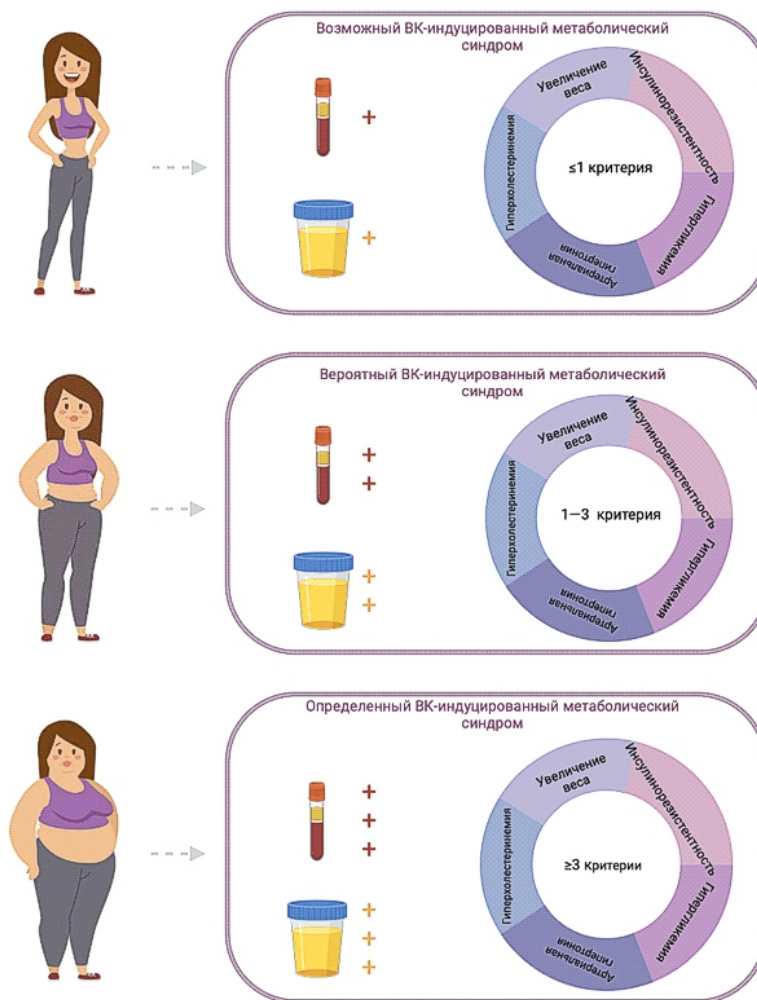


Рис. 2. Алгоритм персонализированного подхода к диагностике вальпроат-индуцированного метаболического синдрома (адаптировано авторами из [https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499])

Критерии возможного ВК-индуцированного МС: отсутствие клинических критериев МС по классификации (АТРИИ, АТРИИ-А или IDF) после 3 или более месяцев приема ВК; длительное использование терапии ВК (моно- или политерапия) в течение 3-х или более месяцев; наличие одного кровяного (плазмы и сыворотка) или одного мочевого биомаркера ВК-индуцированного МС или их отсутствие [54].

Критерии вероятного ВК-индуцированного МС: наличие одного-трех клинических критериев МС в соответствии с классификациями (АТРИ, АТРИ-А или IDF) после 3 или более месяцев приема ВК; длительное использование терапии ВК (моно- или политерапия) в течение 3-х или более месяцев; наличие от одной до трех кровяных (плазмы и сыворотки) или от одного до трех мочевых биомаркеров ВК-индуцированного МС [54].

Критерии определенного ВК-индуцированного МС: наличие трех или более клинических критериев МС в соответствии с критериями классификации (АТРИИ, АТРИИ-А или IDF) после 3 или более месяцев приема ВК; длительное использование терапии ВК (моно- или политерапия) в течение 3-х или более месяцев; наличие трех или более кровяных (плазмы и сыворотки) и трех или более мочевых биомаркеров ВК-индуцированного МС [54].

Кроме того, в изменении метаболизма у пациентов, длительно принимающих вальпроаты, важную роль играет генетическая предрасположенность как к развитию ВК-индуцированного МС, так и к развитию некоторых его компонентов, включая увеличение веса, артериальную гипертонию, гиперхолестеринемию и гипергликемию. Изучая генетические предикторы ВК-индуцированного МС на начальном этапе своего развития, на основании результатов ранее проведенных исследований и информации в открытых базах данных можно «широкими мазками» изобразить вклад наиболее изученных кандидатных генов, которые, вероятно, ассоциированы с высоким риском развития ВК-индуцированного МС (Рисунок 3). Несомненно, изучение этих генетических паттернов, наряду с биологическими биомаркерами ВК-индуцированного МС, станет одним из направлений в будущем.

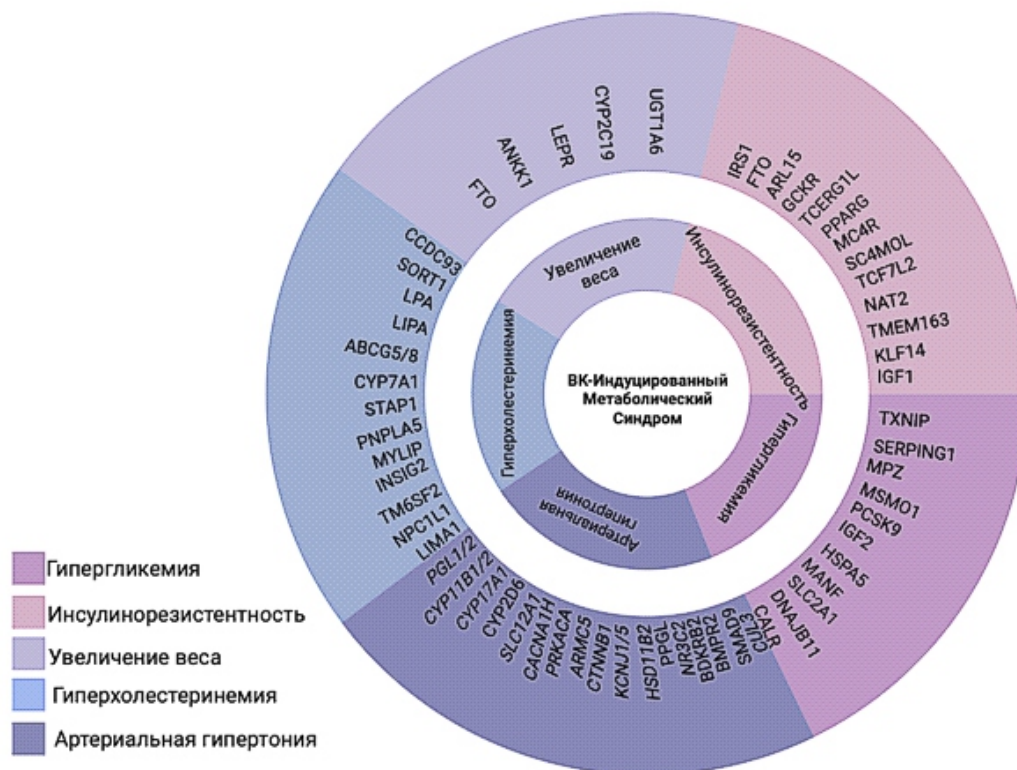


Рис. 3. Перспективные генетические биомаркеры вальпроат-индуцированного метаболического синдрома (адаптировано авторами из [https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499] [54]).

Заключение. Проблема ВК-индуцированный МС является важной междисциплинарной проблемой неврологии и терапии, требующей персонализированного подхода к прогнозированию и ранней

диагностики с целью повышения безопасности психофармакотерапии и улучшения качества жизни пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Шнайдер Н.А. – 40 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гречкина В.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Петрова М.М. – 15% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Насырова Р.Ф. – 15 % (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Исследование не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. <https://base.garant.ru/71947662>
2. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. 8(2). 94-99. DOI 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99.
3. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 2021. 63(3). 285-293. DOI 10.1002/mus.27086.
4. Kim Y.J., Lee Y.H., Lee Y.J., Kim K.J., Kim S.G. Weight Gain Predicts Metabolic Syndrome among North Korean Refugees in South Korea. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. 18. 8479. DOI 10.3390/ijerph18168479.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. <https://idf.org/>.
6. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med. 2011. 9. 48. DOI 10.1186/1741-7015-9-48.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001. 285 (19). 2486–2497. DOI 10.1001/jama.285.19.2486.
8. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues Clin Neurosci. 2018. 20(1). 63-73. DOI 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx.
9. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Новаковская Н.А. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов у женщин в различных этнических группах. Ожирение и метаболизм. 2011. 8(2). 48-51.
10. Борисов И.В., Бондарь В.А., Петрова М.В., Кузовлев А.Н., Охлопков В. А., Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю. Метаболический синдром: определение, патогенез и реабилитация. Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2020. 114-125. DOI 10.17238/issn1999-2351.2020.4.10114-125.
11. Chen D.C., Du X.D., Yin G.Z., Yang K.B., Nie Y., Wang N., Li Y.L., Xiu M.H., He S.C., Yang F.D., Cho R.Y., Kosten T.R., Soares J.C., Zhao J.P., Zhang X.Y. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with clinical phenotypes and cognitive deficits. Psychol Med. 2016. 46(15). 3219-3230. DOI 10.1017/S0033291716001902.
12. Wofford M.R., King D.S., Harrell T.K. Drug-induced metabolic syndrome. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006. 8(2). 114-9. DOI 10.1111/j.1524-6175.2006.04751.x.
13. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике Фармаконадзор. Фарматека. 2020. 113-126. DOI 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126.

14. Khasanova A.K., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Petrova M.M., Pronina E.A., Bochanova E.N., Lareva N.V., Garganeeva N.P., Smirnova D.A., Nasyrova R.F. Blood and Urinary Biomarkers of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022. 12. 726. DOI 10.3390/metabo12080726.
15. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Khasanova A.K., Bochanova E.N., Dontceva E.A., Petrova M.M., Asadullin A.R., Shipulin G.A., Altynbekov K.S., Al-Zamil M., Nasyrova R.F. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023. 13(1). 134. DOI 10.3390/metabo13010134.
16. George L.J., Singh P., Aneja S., Singh R., Solanki R.S., Seth A. Insulin Resistance in children on Sodium Valproate - A hospital based cross-sectional study in Indian children. *Trop Doct*. 2023. 53(1). 91-96. DOI 10.1177/00494755221134141.
17. Zuo S., Fries B.E., Szafara K., Regal R. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? *P T*. 2015. 40(2). 126-32.
18. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., Coppola G., Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*. 2011 May. 12(5). e32-43. DOI 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x.
19. Belcastro V., D'Egidio C., Striano P., Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. 2013. 107(1-2), 1-8. DOI 10.1016/j.eplesyres.2013.08.016.
20. Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R., Siliquini S., Rinaldi V.E., Verrotti A., Calabresi P., Costa C. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019. 17(10). 926-946. DOI 10.2174/1570159X17666181227165722.
21. Zhang H., Lu P., Tang H.L., Yan H.J., Jiang W., Shi H., Chen S.Y., Gao M.M., Zeng X.D., Long Y.S. Valproate-Induced Epigenetic Upregulation of Hypothalamic Fto Expression Potentially Linked with Weight Gain. *Cell Mol Neurobiol*. 2021. 41(6). 1257-1269. DOI 10.1007/s10571-020-00895-2.
22. Rehman T., Sachan D., Chitkara A. Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity. *J Pediatr Neurosci*. 2017. 12(2). 135-137. DOI 10.4103/jpn.JPN_152_16.
23. Münzberg H., Björnholm M., Bates S.H., Myers M.G. Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005. 62(6). 642-52. DOI 10.1007/s00018-004-4432-1.
24. Rauchenzauner M., Laimer M., Luef G., Kaser S., Engl J., Tatarczyk T., Ciardi C., Tschoner A., Lechleitner M., Patsch J., Ebenbichler C.F. Adiponectin receptor R1 is upregulated by valproic acid but not by topiramate in human hepatoma cell line, HepG2. *Seizure*. 2008. 17(8). 723-6. DOI 10.1016/j.seizure.2008.03.002.
25. Qiao L., Schaack J., Shao J. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology*. 2006. 147(2). 865-74. DOI 10.1210/en.2005-1030.
26. Brown A.E., Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016. 18(8). 75. DOI 10.1007/s11886-016-0755-4.
27. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018. 98(4). 2133-2223. DOI 10.1152/physrev.00063.2017.
28. Aly R.H., Amr N.H., Saad W.E., Megahed A.A. Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin. *Acta Neurol Scand*. 2015. 131(3). 169-75. DOI 10.1111/ane.12313.
29. Jian J., Li L.G., Zhao P.J., Zheng R.J., Dong X.W., Zhao Y.H., Yin B.Q., Cheng H., Li H.L., Li E.Y. TCHis mitigate oxidative stress and improve abnormal behavior in a prenatal valproic acid-exposed rat model of autism. *Physiol Genomics*. 2022. 54(9). 325-336. DOI 10.1152/physiolgenomics.00104.2021.
30. Brown R., Imran S.A., Ur E., Wilkinson M. Valproic acid and CEBPalph-mediated regulation of adipokine gene expression in hypothalamic neurons and 3T3-L1 adipocytes. *Neuroendocrinology*. 2008. 88(1). 25-34. DOI 10.1159/000113927.
31. Khan S., Kumar S., Jena G. Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. *Biochimie*. 2016. 125. 42-52. DOI 10.1016/j.biochi.2016.02.014.
32. Rauchenzauner M., Laimer M., Wiedmann M., et al. The novel insulin resistance parameters RBP4 and GLP-1 in patients treated with valproic acid: just a sidestep? *Epilepsy Res*. 2013. 104(3). 285-8. DOI 10.1016/j.eplesyres.2012.10.004.
33. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению

- пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021. 26(9). 4701. DOI 10.15829/1560-4071-2021-4701.
34. Aune D., Huang W., Nie J., Wang Y. Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey. *Biomed Res Int*. 2021. 2021. 9376134. DOI 10.1155/2021/9376134.
 35. Abaseynejad F., Akrami R., Mohebbati R., Sehab Negah S., Mohammad-Zadeh M. The Effect of Sodium Valproate on Cardiovascular Responses in Pentylene- tetrazol Kindling Model of Epilepsy. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2022. DOI 10.26717/BJSTR.2022.42.006746.
 36. Sousa-Lopes A., de Freitas R.A., Carneiro F.S., Nunes K.P., Allahdadi K.J., Webb R.C., Tostes R.C., Giachini F.R., Lima V.V. Angiotensin (1-7) Inhibits Ang II-mediated ERK1/2 Activation by Stimulating MKP-1 Activation in Vascular Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Cell Med*. 2020. 9(1). 50-61. DOI 10.22088/IJCMC.BUMS.9.1.50.
 37. Zhao Y., Xing B., Dang Y.H., Qu C.L., Zhu F., Yan C.X. Microinjection of valproic acid into the ventrolateral orbital cortex enhances stress-related memory formation. *PLoS One*. 2013. 8(1). e52698. DOI 10.1371/journal.pone.0052698.
 38. Thiagarajan Rajeshwari, Boobalan Raja, Jeganathan Manivannan, Thangarasu Silambarasan. Valproic acid attenuates blood pressure, vascular remodeling and modulates ET-1 expression in L-NAME induced hypertensive rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2014. 195-202. DOI 10.1016/j.bionut.2013.09.002.
 39. Sivananthan M., Mohiuddin S. Valproate Induced Hypertensive Urgency. *Case Rep Psychiatry*. 2016. 1458548. DOI 10.1155/2016/1458548.
 40. Zárate A., Manuel-Apolinar L., Saucedo R., Hernández-Valencia M., Basurto L. Hypercholesterolemia As a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Controversial Therapeutic Management. *Arch Med Res*. 2016. 47(7). 491-495. DOI 10.1016/j.arcmed.2016.11.009.
 41. Peters S.A., Singhateh Y., Mackay D., Huxley R.R., Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016. 248. 123-31. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016.
 42. Kusumastuti K., Jaeri S. The effect of long-term valproic acid treatment in the level of total cholesterol among adult. *Indian J Pharmacol*. 2020. 52(2). 134-137. DOI 10.4103/ijp.IJP_655_18.
 43. Hamed S.A. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav*. 2014. 41.290-6. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.07.003.
 44. Aziz R.S., Saeed U., Ali L., Arshad M., Abbas R., Mushtaq S., Asif SHAHZAD A., Shaukat A. Effect on lipid profile due to prolong Valproic acid intake. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2021. DOI 10.53350/pjmhs211571497.
 45. Guo H.L., Jing X., Sun J.Y., et al. Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Curr Pharm Des*. 2019. 25(3). 343-351. DOI 10.2174/1381612825666190329145428.
 46. Verrotti A., Scardapane A., Franzoni E., Manco R., Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res*. 2008. 78(2-3). 171-7. DOI 10.1016/j.epilepsyres.2007.11.005.
 47. Verrotti A., la Torre R., Trotta D., Mohn A., Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res*. 2009. 71(3). 125-31. DOI 10.1159/000197868.
 48. Fathallah N., Slim R., Larif S., Hmouda H., Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015. 38(12). 1153-68. DOI 10.1007/s40264-015-0339-z.
 49. Felisbino M.B., Ziemann M., Khurana I., Okabe J., Al-Hasani, K., Maxwell, S., Harikrishnan K.N., de Oliveira C.B.M., Mello, M.L.S., El-Osta A. Valproic acid influences the expression of genes implicated with hyperglycaemia-induced complement and coagulation pathways. *Sci Rep*. 2021. 11(1). 2163. DOI 10.1038/s41598-021-81794-4.
 50. Mansoub S., Chan M.K., Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem*. 2006. 39(6). 569-87. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2006.02.013.
 51. Rezzani R., Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes. *Nutrients*. 2021. 13(2). 301. DOI

10.3390/nu13020301.

52. Lai W., Du D., Chen L. Metabolomics Provides Novel Insights into Epilepsy Diagnosis and Treatment: A Review. *Neurochem Res.* 2022. 47(4). 844-859. DOI 10.1007/s11064-021-03510-y.
53. Rafaqat S., Sharif S., Majeed M., Naz S., Manzoor F., Rafaqat S. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology Of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2021. 14(2)20200495. DOI 10.4022/jafib.20200495.
54. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Trefilova V.V., Efremov I.S., Dontceva E.A., Narodova E.A., Petrova M.M., Soloveva I.A., Tepnadze L.E., Reznichenko P.A., Al-Zamil M., Altynbekova G.I., Strelnik A.I., Nasyrova R.F. Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicines.* 2023. 11(5). 1499. DOI 10.3390/biomedicines11051499.

References:

1. <https://base.garant.ru/71947662>
2. Shnaider N.A., Dmitrenko D.V. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016. 8(2). 94-99. in Russian. DOI 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99.
3. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 2021. 63(3). 285-293. DOI 10.1002/mus.27086.
4. Kim Y.J., Lee Y.H., Lee Y.J., Kim K.J., Kim S.G. Weight Gain Predicts Metabolic Syndrome among North Korean Refugees in South Korea. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18. 8479. DOI 10.3390/ijerph18168479.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. <https://idf.org/>.
6. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011. 9. 48. DOI 10.1186/1741-7015-9-48.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001. 285 (19). 2486–2497. DOI 10.1001/jama.285.19.2486.
8. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018. 20(1). 63-73. DOI 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx.
9. Suplotova L.A., Smetanina S.A., Novakovskaya N.A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women in different ethnic groups. *Obesity and metabolism.* 2011. 8(2). 48-51. DOI 10.14341/2071-8713-4952. in Russian.
10. Borisov I.V., Bondar V.A., Petrova M.V., Kuzovlev A.N., Ohlopkov V.A., Kanarski M.M., Nekrasova J.J. Metabolic syndrome: definition, pathogenesis and rehabilitation. *Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry.* 2020. 114-125. DOI 10.17238/issn1999-2351.2020.4.10114-125. in Russian.
11. Chen D.C., Du X.D., Yin G.Z., Yang K.B., Nie Y., Wang N., Li Y.L., Xiu M.H., He S.C., Yang F.D., Cho R.Y., Kosten T.R., Soares J.C., Zhao J.P., Zhang X.Y. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with clinical phenotypes and cognitive deficits. *Psychol Med.* 2016. 46(15). 3219-3230. DOI 10.1017/S0033291716001902.
12. Wofford M.R., King D.S., Harrell T.K. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006. 8(2). 114-9. DOI 10.1111/j.1524-6175.2006.04751.x.
13. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Goloborodova I.V. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention Pharmacovigilance. *Pharmateka.* 2020. 113-126. DOI 10.18565/pharmateka.2020.6.113-126. in Russian.

14. Khasanova A.K., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Petrova M.M., Pronina E.A., Bochanova E.N., Lareva N.V., Garganeeva N.P., Smirnova D.A., Nasyrova R.F. Blood and Urinary Biomarkers of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022. 12. 726. DOI 10.3390/metabo12080726.
15. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Khasanova A.K., Bochanova E.N., Dontceva E.A., Petrova M.M., Asadullin A.R., Shipulin G.A., Altynbekov K.S., Al-Zamil M., Nasyrova R.F. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023. 13(1). 134. DOI 10.3390/metabo13010134.
16. George L.J., Singh P., Aneja S., Singh R., Solanki R.S., Seth A. Insulin Resistance in children on Sodium Valproate - A hospital based cross-sectional study in Indian children. *Trop Doct*. 2023. 53(1). 91-96. DOI 10.1177/00494755221134141.
17. Zuo S., Fries B.E., Szafara K., Regal R. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? *P T*. 2015. 40(2). 126-32.
18. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., Coppola G., Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*. 2011 May. 12(5). e32-43. DOI 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x.
19. Belcastro V., D'Egidio C., Striano P., Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. 2013. 107(1-2), 1-8. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2013.08.016.
20. Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R., Siliquini S., Rinaldi V.E., Verrotti A., Calabresi P., Costa C. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019. 17(10). 926-946. DOI 10.2174/1570159X17666181227165722.
21. Zhang H., Lu P., Tang H.L., Yan H.J., Jiang W., Shi H., Chen S.Y., Gao M.M., Zeng X.D., Long Y.S. Valproate-Induced Epigenetic Upregulation of Hypothalamic Fto Expression Potentially Linked with Weight Gain. *Cell Mol Neurobiol*. 2021. 41(6). 1257-1269. DOI 10.1007/s10571-020-00895-2.
22. Rehman T., Sachan D., Chitkara A. Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity. *J Pediatr Neurosci*. 2017. 12(2). 135-137. DOI 10.4103/jpn.JPN_152_16.
23. Münzberg H., Björnholm M., Bates S.H., Myers M.G. Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005. 62(6). 642-52. DOI 10.1007/s00018-004-4432-1.
24. Rauchenzauner M., Laimer M., Luef G., et al. Adiponectin receptor R1 is upregulated by valproic acid but not by topiramate in human hepatoma cell line, HepG2. *Seizure*. 2008. 17(8). 723-6. DOI 10.1016/j.seizure.2008.03.002.
25. Qiao L., Schaack J., Shao J. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology*. 2006. 147(2). 865-74. DOI 10.1210/en.2005-1030.
26. Brown A.E., Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016. 18(8). 75. DOI 10.1007/s11886-016-0755-4.
27. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018. 98(4). 2133-2223. DOI 10.1152/physrev.00063.2017.
28. Aly R.H., Amr N.H., Saad W.E., Megahed A.A. Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin. *Acta Neurol Scand*. 2015. 131(3). 169-75. DOI 10.1111/ane.12313.
29. Jian J., Li L.G., Zhao P.J., Zheng R.J., Dong X.W., Zhao Y.H., Yin B.Q., Cheng H., Li H.L., Li E.Y. TCHis mitigate oxidative stress and improve abnormal behavior in a prenatal valproic acid-exposed rat model of autism. *Physiol Genomics*. 2022. 54(9). 325-336. DOI 10.1152/physiolgenomics.00104.2021.
30. Brown R., Imran S.A., Ur E., Wilkinson M. Valproic acid and CEBPalph-mediated regulation of adipokine gene expression in hypothalamic neurons and 3T3-L1 adipocytes. *Neuroendocrinology*. 2008. 88(1). 25-34. DOI 10.1159/000113927.
31. Khan S., Kumar S., Jena G. Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. *Biochimie*. 2016. 125. 42-52. DOI 10.1016/j.biochi.2016.02.014.
32. Rauchenzauner M., Laimer M., Wiedmann M., et al. The novel insulin resistance parameters RBP4 and GLP-1 in patients treated with valproic acid: just a sidestep? *Epilepsy Res*. 2013. 104(3). 285-8. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2012.10.004.

33. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021. 26(9). 4701. DOI 10.15829/1560-4071-2021-4701. in Russian.
34. Aune D., Huang W., Nie J., Wang Y. Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey. *Biomed Res Int*. 2021. 2021. 9376134. DOI 10.1155/2021/9376134.
35. Abaseynejad F., Akrami R., Mohebbati R., Sehab Negah S., Mohammad-Zadeh M. The Effect of Sodium Valproate on Cardiovascular Responses in Pentylene- tetrazol Kindling Model of Epilepsy. *Bi- omed J Sci & Tech Res*. 2022. DOI 10.26717/BJSTR.2022.42.006746.
36. Sousa-Lopes A., de Freitas R.A., Carneiro F.S., Nunes K.P., Allahdadi K.J., Webb R.C., Tostes R.C., Giachini F.R., Lima V.V. Angiotensin (1-7) Inhibits Ang II-mediated ERK1/2 Activation by Stimulating MKP-1 Activation in Vascular Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Cell Med*. 2020. 9(1). 50-61. DOI 10.22088/IJMCM.BUMS.9.1.50.
37. Zhao Y., Xing B., Dang Y.H., Qu C.L., Zhu F., Yan C.X. Microinjection of valproic acid into the ventrolateral orbital cortex enhances stress-related memory formation. *PLoS One*. 2013. 8(1). e52698. DOI 10.1371/journal.pone.0052698.
38. Thiagarajan Rajeshwari, Boobalan Raja, Jeganathan Manivannan, Thangarasu Silambarasan. Valproic acid attenuates blood pressure, vascular remodeling and modulates ET-1 expression in L-NAME induced hypertensive rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2014. 195-202. DOI 10.1016/j.bionut.2013.09.002.
39. Sivananthan M., Mohiuddin S. Valproate Induced Hypertensive Urgency. *Case Rep Psychiatry*. 2016. 1458548. DOI 10.1155/2016/1458548.
40. Zárate A., Manuel-Apolinar L., Saucedo R., Hernández-Valencia M., Basurto L. Hypercholesterolemia As a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Controversial Therapeutic Management. *Arch Med Res*. 2016. 47(7). 491-495. DOI 10.1016/j.arcmed.2016.11.009.
41. Peters S.A., Singhateh Y., Mackay D., Huxley R.R., Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016. 248. 123-31. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016.
42. Kusumastuti K., Jaeri S. The effect of long-term valproic acid treatment in the level of total cholesterol among adult. *Indian J Pharmacol*. 2020. 52(2). 134.137. DOI 10.4103/ijp.IJP_655_18.
43. Hamed S.A. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav*. 2014. 41.290-6. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.07.003.
44. Aziz R.S., Saeed U., Ali L., Arshad M., Abbas R., Mushtaq S., Asif SHAHZAD A., Shaukat A. Effect on lipid profile due to prolong Valproic acid intake. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2021. DOI 10.53350/pjmhs211571497.
45. Guo H.L., Jing X., Sun J.Y., et al. Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Curr Pharm Des*. 2019. 25(3). 343-351. DOI 10.2174/1381612825666190329145428.
46. Verrotti A., Scardapane A., Franzoni E., Manco R., Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res*. 2008. 78(2-3). 171-7. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2007.11.005.
47. Verrotti A., la Torre R., Trotta D., Mohn A., Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res*. 2009. 71(3). 125-31. DOI 10.1159/000197868.
48. Fathallah N., Slim R., Larif S., Hmouda H., Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015. 38(12). 1153-68. DOI 10.1007/s40264-015-0339-z.
49. Felisbino M.B., Ziemann M., Khurana I., Okabe J., Al-Hasani, K., Maxwell, S., Harikrishnan K.N., de Oliveira C.B.M., Mello, M.L.S., El-Osta A. Valproic acid influences the expression of genes implicated with hyperglycaemia-induced complement and coagulation pathways. *Sci Rep*. 2021. 11(1). 2163. DOI 10.1038/s41598-021-81794-4.
50. Mansoub S., Chan M.K., Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem*. 2006. 39(6). 569-87. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2006.02.013.

51. Rezzani R., Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes. *Nutrients*. 2021. 13(2). 301. DOI 10.3390/nu13020301.
52. Lai W., Du D., Chen L. Metabolomics Provides Novel Insights into Epilepsy Diagnosis and Treatment: A Review. *Neurochem Res*. 2022. 47(4). 844-859. DOI 10.1007/s11064-021-03510-y.
53. Rafaqat S., Sharif S., Majeed M., Naz S., Manzoor F., Rafaqat S. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology Of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2021. 14(2). 20200495. DOI 10.4022/jafib.20200495.
54. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Trefilova V.V., Efremov I.S., Dontceva E.A., Narodova E.A., Petrova M.M., Soloveva I.A., Tepnadze L.E., Reznichenko P.A., Al-Zamil M., Altynbekova G.I., Strelnik A.I., Nasyrova R.F. Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicines*. 2023. 11(5). 1499. DOI 10.3390/biomedicines11051499.