

## ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM PHÁT ÂM Ở CHUỘT NHẤT ĐƯỢC SINH RA TỪ CHUỘT MẸ CÓ PHƠI NHIỄM VỚI ACID VALPROIC

*Đinh Trọng Hà<sup>1\*</sup>, Tống Minh Phát<sup>1</sup>, Nguyễn Lê Chiến<sup>1</sup>*

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm hoạt động phát âm siêu âm của chuột nhắt ở các ngày tuổi 3, 5, 7 và 9 được sinh ra từ chuột mẹ có phơi nhiễm acid valproic. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm, mô tả cắt ngang, có đối chứng trên chuột nhắt chủng Swiss, chia thành hai nhóm: Nhóm dung dịch NaCl 0,9% (nhóm chứng - NC) và nhóm phơi nhiễm acid valproic (VPA500); mỗi nhóm 15 chuột con sinh ra từ chuột mẹ mang thai đã được tiêm phúc mạc liều đơn dung dịch NaCl 0,9%, 0,01 mL/g/kg cân nặng (NC) và tiêm phúc mạc dung dịch acid valproic 50 mg/mL, liều 500 mg/kg cân nặng (VPA500) vào ngày mang thai thứ 12,5. Ghi âm và phân tích phát âm siêu âm chuột ở hai nhóm vào các ngày tuổi 3, 5, 7 và 9. **Kết quả:** Tỷ lệ phát âm NC đạt 100% ở ngày tuổi 3, 5 và 9; nhóm VPA500 đạt 100% ở ngày tuổi 7; năng lượng trung bình (NLTB) của các cuộc phát âm không có sự khác biệt giữa các ngày của NC; nhóm VPA500 ngày tuổi 7 thấp hơn ngày 3; hai nhóm đều sử dụng nhiều cuộc phát âm đơn như Short, Chevron, Upward, Downward. Tỷ lệ phổ phát âm siêu âm ở nhóm VPA500 thấp hơn NC ở các dạng Short, Complex, Two-components và Flat. **Kết luận:** Nhóm VPA500 có tỷ lệ phát âm đạt mức 100% chậm hơn NC; tỷ lệ một số phổ phát âm siêu âm nhóm VPA500 thấp hơn NC.

**Từ khóa:** Acid valproic; Phổ phát âm siêu âm.

## EVALUATION OF SOME CHARACTERISTICS OF VOCALIZATION IN PUPS BORN TO MOUSE DAM EXPOSED TO VALPROIC ACID

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the characteristics of ultrasonic vocalization performance of pups on postnatal day 3, 5, 7, and 9, born to mothers exposed to valproic acid.

---

<sup>1</sup>Học viện Quân y

\*Tác giả liên hệ: Đinh Trọng Hà (hadtqx@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 25/12/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 19/02/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i3.620>

**Methods:** An experimental, cross-sectional descriptive study with a control group of Swiss mice, divided into two groups: Saline group (control group - CG), and valproic acid exposure group (VPA500); each group including 15 pups born from pregnant mice, injected intraperitoneally with a single dose of 0.9% NaCl solution. 0.1 mL/g of body weight (CG) and 50 mg/mL valproic acid solution dose 500 mg/kg body weight (VPA500) on day 12.5 of pregnancy. The ultrasonic vocalization of pups in 2 groups was recorded and analyzed postnatal day 3, 5, 7, and 9 of age. **Results:** The CG had pronunciation reaching 100% completion postnatal day 3, 5, and 9, and the VPA500 group had a pronunciation reaching 100% on day 7. There was no difference in the mean energy of vocalizations on each day in the CG, the average energy of vocalizations of the VPA500 group on day 7 was lower than on day 3. Both groups used single vocalizations including Short, Chevron, Upward, and Downward. The percentage of ultrasound pronunciation spectrum in the VPA500 group was lower than that in the CG in the Short, Complex, Two-components, and Flat spectrum types. **Conclusion:** The percentage of pronunciation of the VPA500 group that reached 100% completion was lower than the CG. The percentage of ultrasonic vocalization pronunciation spectrum in the VPA500 group was lower than in the CG.

**Keywords:** Acid valproic; Ultrasonic vocalization pronunciation spectrum.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn phổ tự kỷ (autism spectrum disorder - ASD) được định nghĩa trên cơ sở các bất thường về xã hội và giao tiếp, các hành vi lặp đi lặp lại và hạn hẹp có thể khác nhau ở các cá nhân theo mức độ từ nhẹ đến nặng. Việc tiếp xúc lâu với các yếu tố từ môi trường trong quá trình tạo phôi tử được xem là có liên quan đến sinh bệnh học của tự kỷ, do vậy, mô hình động vật gây bệnh tự kỷ thông qua phơi nhiễm một số yếu tố môi trường nhằm minh chứng cho giả thuyết này như mô hình tiếp xúc

với thalidomide ở giai đoạn chu sinh, tiếp xúc VPA, phơi nhiễm virus trước và sau sinh [2, 3]. Sử dụng âm thanh và phát âm là một trong những phương thức giao tiếp xã hội cơ bản ở người và nhiều loài động vật có xương sống bao gồm ở chuột. Chuột con cần giao tiếp với chuột mẹ từ ngay sau khi chào đời và tiếng “khóc” của chuột con khi chào đời chính là thông báo để chuột mẹ cần tui ối giúp chuột con thoát ra ngoài, nếu chuột non không “khóc” khi chào đời thì theo quy luật nó sẽ bị giết và bị ăn thịt [1]. Trong suốt 2 - 3 tuần đầu tiên của cuộc đời, chuột con phát ra âm

thanh dưới dạng sóng siêu âm với các điều kiện khác nhau như hạ thân nhiệt, kích thích thị giác, khứu giác, xúc giác hoặc kích thích đau [1]. Việc phát ra âm thanh siêu âm (USV) là một phương tiện liên lạc chính được chuột sử dụng [2, 3]. Một số bằng chứng đã chứng minh rằng chuột phát ra USV để đáp ứng với nhiều loại kích thích có thể tạo ra trạng thái hưng phấn (tích cực) hoặc khó chịu (tiêu cực). Do vậy, phát âm siêu âm khi bị tách mẹ (isolation induced ultrasound vocalization - iUSV) ở chuột sơ sinh phản ánh mức độ phát triển về giao tiếp giữa chuột con với chuột mẹ cũng như tình trạng đáp ứng cảm xúc với những yếu tố tiêu cực ở chuột con [2]. Trên thế giới, đã có nhiều hướng nghiên cứu về đặc tính phát âm của chuột ở nhiều điều kiện phát triển khác nhau. Đặc biệt là sự thay đổi khả năng phát âm siêu âm ở chuột bị phơi nhiễm với một số thuốc, được chất như alpidem, diazepam [2, 3], phổ biến nhất là với acid valproic. Tại Việt Nam, hiện có một số nghiên cứu tiên phong về vấn đề này và bước đầu đã cho ra những kết quả đáng quan tâm [4], tuy nhiên, các nghiên cứu này chỉ dừng lại ở một vài đặc tính của phát âm siêu âm ở chuột... Cần có những nghiên cứu sâu hơn để làm rõ thêm các đặc tính phát âm siêu âm của chuột, đặc biệt là đánh giá các phổ phát âm siêu âm nhằm phục vụ cho những nghiên cứu thực nghiệm, ứng dụng

điều trị và phát hiện sớm một số bệnh liên quan đến hành vi và cảm xúc trong y học, đặc biệt là trong ADS. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá đặc điểm hoạt động phát âm siêu âm của chuột nhắt ở các ngày tuổi 3, 5, 7 và 9 được sinh ra từ chuột mẹ có phơi nhiễm với acid valproic.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

\* *Đối tượng nghiên cứu:* Chuột nhắt khỏe mạnh dòng Swiss do Trung tâm Sản xuất Động vật thí nghiệm chuẩn thức, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, được chăm sóc và ghép cặp tại Labo Sinh lý học, Học viện quân y.

Ghép cặp: Chuột nhắt trắng cái trưởng thành chủng Swiss 10 - 14 tuần tuổi, cân nặng 35 - 40 gam được theo dõi chu kỳ động dục và ghép cặp với chuột đực trưởng thành. Chuột cái sau giao phối được tách nuôi riêng, theo dõi cân nặng hàng ngày, sự phát triển tuyến vú, bụng to lên và có hành vi làm ổ để xác định chắc chắn có thai.

Phân nhóm:

- Nhóm nước muối sinh lý (NC): 15 chuột con sinh ra từ chuột mẹ mang thai đã được tiêm phúc mạc liều đơn dung dịch NaCl 0,9%, 0,01 mL/g cân nặng vào ngày mang thai thứ 12,5.

- Nhóm phơi nhiễm với acid valproic (nhóm VPA500): 15 chuột con sinh ra

từ chuột mẹ mang thai đã được tiêm phức tạp dung dịch acid valproic nồng độ 50 mg/mL, với liều 500 mg/kg cân nặng vào ngày mang thai thứ 12,5.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chứng, mô tả cắt ngang và theo dõi dọc.

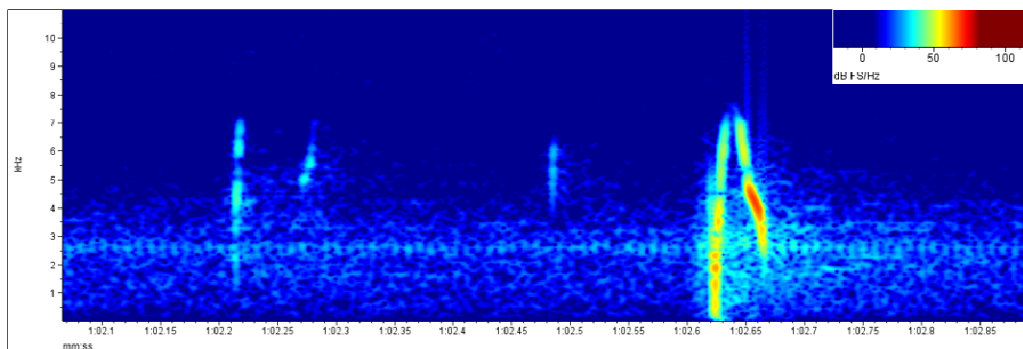
\* *Hoá chất và phương tiện:*

- Hóa chất: Natri valproat (Sigma Aldrich, Đức) và dung dịch natri clorid 0,9% (Braun, Việt Nam).

- Phương tiện: Hệ thống ghi và phân tích âm siêu âm gồm bộ dò âm siêu âm D230 (Pettersson, Thụy Điển) có khả năng dò âm có tần số từ 0 - 120kHz, hộp ghi âm siêu âm (kích thước 30 x 20 x 20cm, chất liệu xốp cách âm) và phần mềm ghi và phân tích âm siêu âm Raven Pro 1.6 (Cornell Lab, Mỹ).

\* *Chỉ tiêu nghiên cứu:* Tỷ lệ chuột có phát âm siêu âm (%); năng lượng âm trung bình (dB); đánh giá tỷ lệ phổ phát âm siêu âm.

\* *Quy trình ghi và phân tích âm siêu âm:* Chuột con ngày tuổi 3, 5, 7 và 9 được tách khỏi mẹ và ổ, sau đó được đặt vào khay thủy tinh trong hộp ghi cách âm. Máy dò âm D230 đặt phía trên cách 5cm tới chuột ở khay. Đặt chế độ theo dõi và thu âm tự động với dải tần 10 - 120kHz trong thời gian 5 phút ghi âm. Âm thanh thu được từ máy dò âm D230 được chuyển tới máy tính kết nối và ghi lại dưới dạng tệp .wav (chế độ ghi đơn kênh, mã hóa 16 bit, tần số lấy mẫu 44,1kHz). Phân tích âm (phần mềm Raven Pro 1.6.1): Dữ liệu được phân tích với các thông số phổ (biến đổi Haming với 512 cửa sổ, 80% gối cửa sổ thời gian).



**Hình 1.** Hình ảnh bản đồ phân bố năng lượng âm thanh dạng phổ từ một đối tượng nghiên cứu sau xử lý bằng phần mềm Raven Pro 1.6.4.

(Màu đỏ biểu thị phần não có năng lượng sóng âm cao, màu xanh đậm tương ứng vùng có năng lượng sóng âm thấp)

\* *Đặc điểm cụ thể cho từng loại âm phổ:*

- Short: Các cuộc phát âm đơn, có thời gian mỗi cuộc gọi  $\leq 5\text{ms}$ .

- Chevron: Các cuộc phát âm đơn, có hình ảnh âm phổ dạng chữ U ngược hoặc chữ V ngược.

- Complex: Các cuộc phát âm đơn, có hình ảnh âm phổ gồm một thành phần có sự thay đổi tần số liên tục, mỗi thay đổi  $\geq 6,25\text{kHz}$ .

- Upward: Các cuộc phát âm đơn, có hình ảnh âm phổ đi lên liên tục, chênh lệch tần số đầu cuối  $\geq 12,5\text{kHz}$ .

- Downward: Các cuộc phát âm đơn, có hình ảnh âm phổ đi xuống liên tục, chênh lệch tần số đầu cuối  $\geq 12,5\text{kHz}$ .

- Flat: Các cuộc phát âm đơn có tần số không đổi, hoặc có chênh lệch tần số tối đa  $< 3\text{kHz}$ .

- Two-components: Các cuộc phát âm có hình ảnh âm phổ bao gồm hai thành phần, một cuộc gọi chính (đi ngang hoặc đi xuống) với một thành phần bổ sung ngắn hơn ở tần số khác về phía cuối.

- Frequency-steps: Các cuộc phát âm có hình ảnh âm phổ bao gồm nhiều thành phần phát ra dưới dạng “bước nhảy” không liên tục theo chiều dọc trên một phổ nhưng không gián đoạn về thời gian.

- Composite: Các cuộc phát âm có hình ảnh âm phổ bao gồm hai thành phần độc lập phát ra đồng thời ở các dải tần số khác nhau.

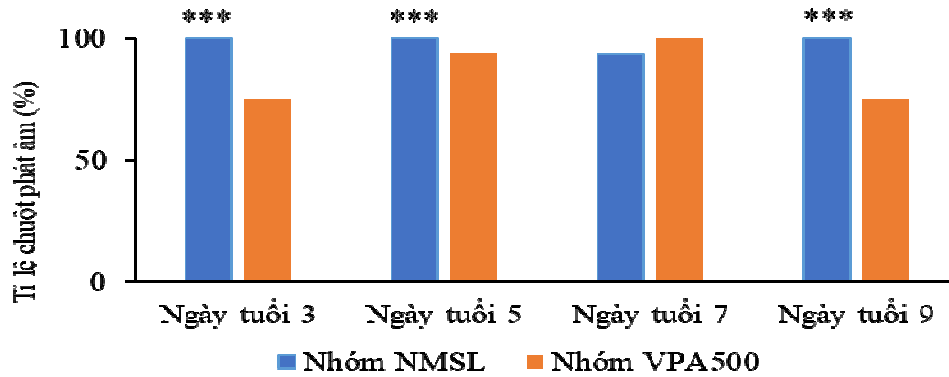
\* *Xử lý số liệu:* Số liệu thu thập từ phần mềm Raven Pro 1.6.4 sẽ được chuyển qua phần mềm Excel và được phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics 22.

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Các quy trình thực nghiệm và chăm sóc động vật được thực hiện theo hướng dẫn của Trung tâm Nghiên cứu và Sản xuất động vật thí nghiệm chuẩn thức, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và Ban Cung cấp động vật thí nghiệm, Học viện Quân y. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm khả năng phát âm siêu âm của các nhóm chuột

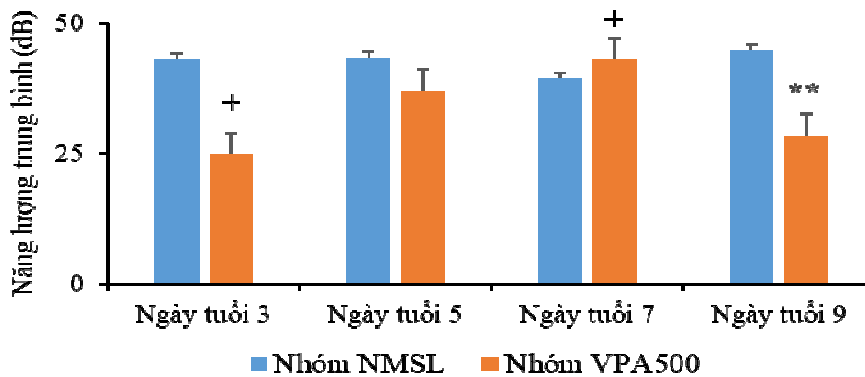


(\*\*\*:  $p < 0,001$  so sánh giữa các nhóm trong cùng ngày tuổi, kiểm định  $\chi^2$ )

**Biểu đồ 1.** Tỷ lệ chuột phát âm (%).

Tỷ lệ (%) chuột phát âm có sự khác biệt theo nhóm (kiểm định  $\chi^2$ ). NC có tỷ lệ phát âm đạt đỉnh sớm hơn, đạt mức hoàn thiện 100% ở ngày tuổi 3, 5 và 9. Nhóm VPA500 có tỷ lệ phát âm tăng dần qua từng ngày, đạt đỉnh ở ngày tuổi 7 và đạt mức hoàn thiện 100%. Có sự khác biệt về tỷ lệ % chuột phát âm giữa các nhóm ở từng ngày tuổi (kiểm định  $\chi^2$ ). NC cao hơn nhóm VPA500 ở ngày tuổi 3, 5 và 9.

2. Đặc điểm năng lượng trung bình trong các cuộc gọi của các nhóm chuột



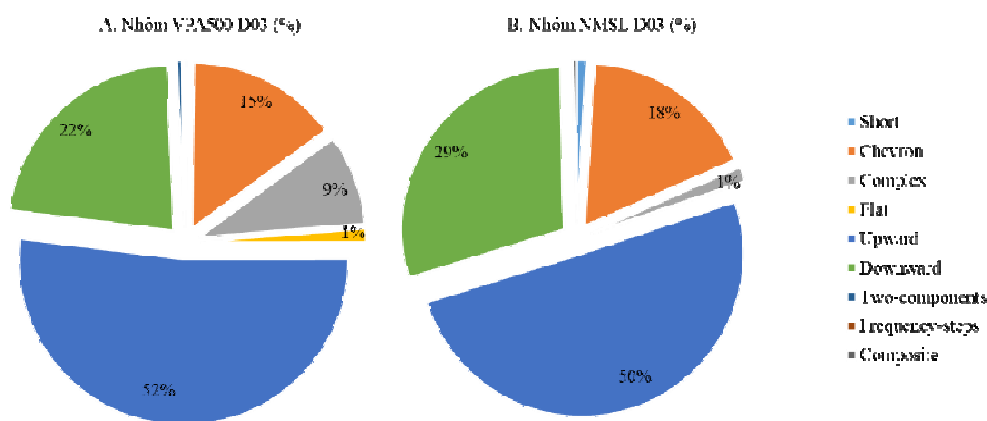
(\*\*):  $p < 0,01$  so sánh giữa các nhóm trong cùng ngày tuổi; +:  $p < 0,05$  so sánh giữa các ngày tuổi trong cùng nhóm)

**Biểu đồ 2.** Năng lượng trung bình (dB).

Năng lượng trung bình của các cuộc gọi (ở dải tần số > 35kHz) có sự khác biệt theo nhóm ( $F(1;29) = 16,415$ ,  $p = 0,000$ ), trong đó, NC thấp hơn nhóm VPA500 ( $p < 0,001$ , kiểm định Bonferroni). Không có sự khác biệt theo ngày tuổi ( $F(2,230;64,667) = 1,867$ ,  $p = 0,158$ ). Có sự tương tác giữa hai nhân tố này ( $F(2,230;64,667) = 4,413$ ,  $p = 0,013$ ). Không có sự khác biệt về năng lượng trung bình của các cuộc

phát âm giữa các ngày của NC. Có sự khác biệt về năng lượng trung bình của các cuộc phát âm giữa các ngày của nhóm VPA500, cụ thể: Năng lượng trung bình của các cuộc phát âm ngày tuổi 7 thấp hơn ngày tuổi 3 (+,  $p < 0,05$ ) và ngày tuổi 9 (+,  $p < 0,05$ ). Có sự khác biệt về năng lượng trung bình của các cuộc gọi giữa hai nhóm ở ngày tuổi 3 và ngày tuổi 9, NC thấp hơn nhóm VPA500 (\*\*,  $p < 0,01$ , kiểm định Bonferroni).

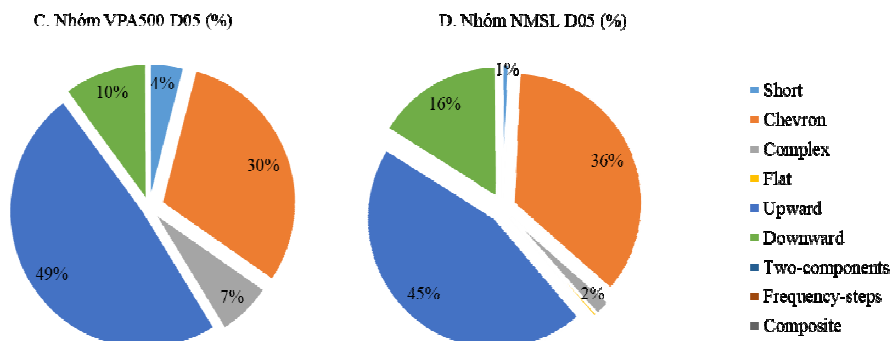
### 3. Đặc điểm phổ phát âm siêu âm trong các cuộc gọi của các nhóm chuột



**Biểu đồ 3.** Tỷ lệ phổ phát âm của hai nhóm VPA500 (A) và NC (B) ngày tuổi 3.

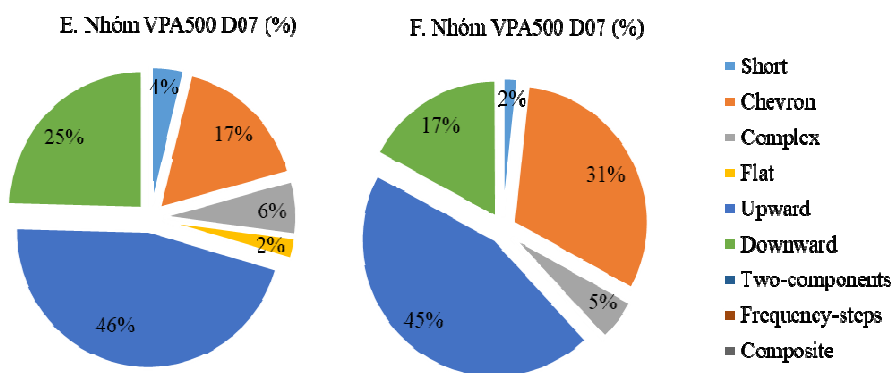
Ở ngày tuổi 3, không có sự khác biệt giữa hai nhóm VPA500 và NC về tỷ lệ phổ loại Chevron ( $p = 0,512$ ,  $t(29) = 0,341$ ), Upward ( $p = 0,059$ ,  $t(29) = 0,446$ ), Downward ( $p = 0,388$ ,  $t(29) = 0,302$ ) và Composite ( $p = 0,284$ ,  $t(29) = 0,578$ ) nhưng có sự khác biệt ở loại Short ( $p = 0,015$ ,  $t(17,787)$

$= 0,195$ ), Complex ( $p = 0,000$ ,  $t(16,948) = 0,063$ ), Flat ( $p = 0,047$ ,  $t(15) = 0,333$ ) và Two-components ( $p = 0,047$ ,  $t(15) = 0,333$ ). Trong đó, tỷ lệ phổ Complex ở nhóm VPA500 cao hơn NC. Phổ Flat chỉ xuất hiện ở nhóm VPA500 còn phổ Short chỉ xuất hiện ở NC.



**Biểu đồ 4.** Tỷ lệ phổ phát âm của hai nhóm VPA500 (C) và NC (D) ngày tuổi 5.

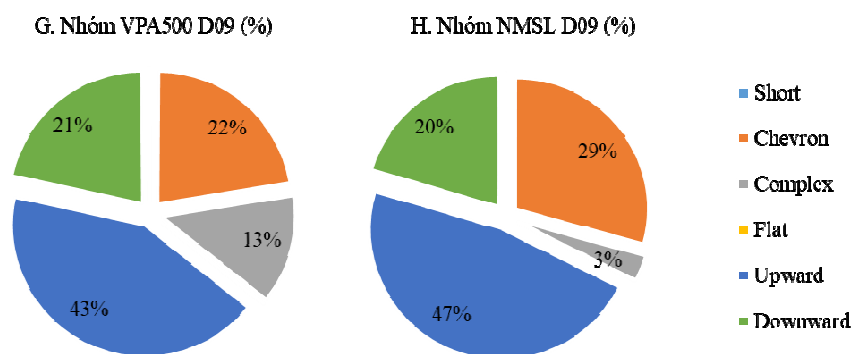
Ở ngày tuổi 5, không có sự khác biệt giữa hai nhóm VPA500 và NC về tỷ lệ phổ loại Chevron ( $p = 0,642$ ,  $t(29) = 0,430$ ), Upward ( $p = 0,053$ ,  $t(29) = 0,964$ ), Downward ( $p = 0,550$ ,  $t(29) = 0,166$ ) và Two-components ( $p = 0,658$ ,  $t(29) = 0,789$ ). Có sự khác biệt ở loại Short ( $p = 0,008$ ,  $t(15,548) = 0,218$ ), Complex ( $p = 0,006$ ,  $t(17,903) = 0,040$ ) và Flat ( $p = 0,034$ ,  $t(14) = 0,334$ ). Trong đó, tỷ lệ phổ Short, Complex ở nhóm VPA500 cao hơn NC.



**Biểu đồ 5.** Tỷ lệ phổ phát âm của hai nhóm VPA500 (E) và NC (F) ngày tuổi 7.

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm VPA500 và NC về tỷ lệ phổ loại Complex ( $p = 0,084$ ,  $t(29) = 0,484$ ), Upward ( $p = 0,891$ ,  $t(29) = 0,608$ ), Downward ( $p = 0,107$ ,  $t(29) = 0,124$ ). Có sự khác biệt ở loại Short ( $p = 0,001$ ,  $t(21,044) = 0,195$ ), Chevron ( $p = 0,006$ ,  $t(20,112) = 0,076$ ), Flat ( $p = 0,012$ ,  $t(15,078) = 0,180$ ), Two-components ( $p = 0,006$ ,  $t(14) = 0,207$ ). Trong đó, tỷ lệ phổ Short và Complex ở nhóm VPA500 cao hơn NC, phổ Flat chỉ xuất hiện ở nhóm VPA500. Trong khi, tỷ lệ phổ Chevron ở NC cao gần gấp đôi nhóm VPA500.





**Biểu đồ 6.** Tỷ lệ phổ phát âm của hai nhóm VPA500 (G) và NC (H) ngày tuổi 9.

Ở ngày tuổi 9, không có sự khác biệt giữa hai nhóm VPA500 và NC về tỷ lệ phổ loại Chevron ( $p = 0,277$ ,  $t(29) = 0,156$ ), Upward ( $p = 0,394$ ,  $t(29) = 0,168$ ), Downward ( $p = 0,254$ ,  $t(29) = 0,526$ ). Có sự khác biệt ở loại Short ( $p = 0,047$ ,  $t(15) = 0,333$ ), Complex ( $p = 0,005$ ,  $t(18,087) = 0,095$ ), Flat ( $p = 0,047$ ,  $t(15) = 0,333$ ), Two-components ( $p = 0,047$ ,  $t(15) = 0,333$ ). Trong đó, phổ Complex ở nhóm VPA500 cao hơn ở NC. Cả hai nhóm đều sử dụng các cuộc phát âm đơn bào gồm Short, Chevron, Upward, Downward nhiều hơn là các cuộc phát âm phức tạp. Tuy nhiên, tỷ lệ phổ phát âm siêu âm ở nhóm VPA500 thấp hơn so với NC ở các dạng phổ âm thanh dạng Short, Complex, Two-components và Flat.

### BÀN LUẬN

Khi so sánh chuột con của nhóm VPA500 và NC, chúng tôi nhận thấy chuột con bị phơi nhiễm VPA trong

thời kỳ bào thai gây nên những khiếm khuyết nhất định trong phát triển ngôn ngữ. Trong đó, chuột con phơi nhiễm với VPA (nhóm VPA500) có xu hướng im lặng nhiều hơn, ít phát âm hơn so với NC, thể hiện qua tỷ lệ phát âm thấp hơn. Chuột con phơi nhiễm VPA trong thời kỳ bào thai cũng thể hiện tốc độ phát triển ngôn ngữ chậm so với NC (tỷ lệ chuột phát âm ở nhóm này đạt đỉnh ở ngày tuổi 7 trong khi ở NC đạt đỉnh ngay ở ngày tuổi 3). Sự phát âm trên động vật chịu sự chi phối bởi nhiều chất dẫn truyền thần kinh được chứng minh qua các can thiệp bằng thuốc. Sử dụng âm thanh là một trong những phương thức giao tiếp xã hội cơ bản ở nhiều loài động vật có xương sống, bao gồm ở chuột. Chuột phát ra âm thanh ở dải tần số siêu âm trong các bối cảnh khác nhau trong quá trình phát triển và trưởng thành. Hành vi phát âm siêu âm ở chuột sơ sinh khi bị tách đàn là một trong những cơ chế tự

vệ liên quan tới phát triển cá thể trong giai đoạn đầu đời có ý nghĩa sống còn, nhằm giúp chuột mẹ có thể định vị và đưa chúng về tổ [5]. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu trên mô hình chuột sử dụng liều duy nhất VPA 500 mg/kg cân nặng tiêm phúc mạc vào ngày 12,5 của thai kì, với liều này đều ít nhiều cho kết quả tương đồng trong sự suy giảm về hoạt động của hệ thống thần kinh, miễn dịch, tế bào và các bất thường về hành vi, sinh hóa trên người và động vật sinh ra bị phơi nhiễm VPA [6, 7]. Nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt với các tác giả khác, trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích chi tiết 9 loại phổ phát âm siêu âm của chuột (Short, Chevron, Complex, Upward, Downward, Flat, Two-components, Frequency-steps, Composite) [27]. Khi so sánh tỷ lệ các phổ phát âm giữa hai nhóm là NC và VPA500, chúng tôi nhận thấy rằng, chuột con ở cả hai nhóm sử dụng các cuộc phát âm đơn dạng Short, Chevron, Upward, Downward nhiều hơn là các cuộc phát âm phức tạp. Tuy nhiên, tỷ lệ phổ phát âm siêu âm ở nhóm VPA500 thấp hơn so với NC ở các dạng phổ âm thanh dạng Short, Complex, Two-components và Flat. Các kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu gần đây về sự khác biệt về phát âm của hai nhóm, tuy nhiên, các tác giả khác chủ yếu tập

trung phân tích về sự khác biệt trong tỷ lệ các cuộc phát âm, độ trễ phát âm, thời gian phát âm... Tuy nhiên, các tác giả này không đề cập đến phổ phát âm siêu âm [5, 6]. Mục đích của phân tích chi tiết các phổ âm siêu âm nhằm phát hiện những thay đổi chi tiết trong quá trình phát triển của chuột con có phơi nhiễm với VPA, điều này có thể góp phần làm sáng tỏ những nghiên cứu nhằm phát hiện và can thiệp sớm về cơ chế bệnh sinh của rối loạn phổ tự kỉ trên người [8].

### KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát âm đạt mức hoàn thiện 100% của nhóm VPA500 chậm hơn so với NC. Năng lượng trung bình của các cuộc phát âm giữa các ngày của nhóm VPA500 có sự khác biệt, trong khi chỉ số này không có sự khác biệt ở NC. Tỷ lệ phổ phát âm siêu âm ở nhóm VPA500 thấp hơn so với NC ở các dạng phổ âm thanh dạng Short, Complex, Two-components và Flat.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Haack B, Markl H, Ehret G. Sound communication between parents and offspring. In: Willott J (ed), *The Auditory psychobiology of the mouse. Springfield: Thomas CC. 1983:57-97.*
2. Olivier B, Molewijk E, Mos J. Rat pup ultrasonic vocalization: Effects of benzodiazepine receptor ligands. *Eur J Pharmacol.* 1998; 358(2):117-128.

3. Hodgson RA, Guthrie DH, Varty GB. Duration of ultrasonic vocalizations in the isolated rat pup as a behavioral measure: Sensitivity to anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008; 88(3):341-348.
4. Trần Thị Quỳnh Trang, Đào Thu Hồng, Nguyễn Lê Chiến, Trần Hải Anh. Phơi nhiễm trước sinh với acid valproic gây thay đổi hành vi ở chuột cống. *Tạp chí Sinh lý học Việt Nam.* 2016.
5. Sewell GD. Ultrasonic communication in rodents. *Nature.* 1970:227-410.
6. Đào Thu Hồng. Nghiên cứu xây dựng mô hình bệnh tự kỷ bằng natri valproate trên chuột nhắt trắng và đánh giá tác dụng cải thiện hành vi của môi trường phong phú trên chuột thực nghiệm. *Luận văn Tiến sỹ.* Học viện Quân y. 2018.
7. Schneider T, Przewlocki R. Environmental factors in the aetiology of autism-lessons from animals prenatally exposed to valproic acid. *In: Autism-a neuro development journey from genes to behavior.* 2011:215-250.
8. Lahvis GP, Alleva E, Scattoni ML. Translating mouse vocalizations: Prosody and frequency modulation. *Genes Brain Behav.* 2011; 10:4-16.