



Экспериментальная модель расстройств аутистического спектра, вызванная пренатальным введением пропионовой кислоты крысам Вистар

© Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) — нарушение развития мозга с неясной этиологией и патофизиологией, характеризующееся нарушением социального общения, стереотипным или повторяющимся поведением и умственной отсталостью разной степени. Одним из факторов окружающей среды, оказывающих неблагоприятное влияние на беременных женщин и на развитие эмбриона, является пропионовая кислота (ППК), которая является вторичным метаболитом кишечной микробиоты и широко используется в качестве пищевого консерванта. В физиологических условиях ППК модулирует клеточную передачу сигнала, синтез и высвобождение нейротрансмиттеров, клеточное взаимодействие, экспрессию генов, иммунную функцию, влияет на митохондриальный и липидный метаболизм. Чрезмерное воздействие ППК может оказывать ряд негативных последствий на здоровье и поведение, в том числе приводить к развитию РАС.

Целью настоящей работы была оценка поведенческих особенностей у самцов и самок крыс Вистар с РАС, вызванным пренатальным введением натриевой соли пропионовой кислоты, на стадии раннего перинатального и ювенильного периода развития.

Методы. В условиях модели РАС, индуцированной пренатальным введением пропионовой кислоты в дозе 500 мг/кг, п/к на 12–16 дни гестации, проведена оценка поведения в «гнездовой» и ювенильный периоды жизни самцов и самок крыс Вистар. Оценивали физическое и неврологическое развитие, социальное поведение («Материнский запах», «Парный тест»), повторяющееся поведение (Y-лабиринт, «Автогруминг»), двигательную и исследовательскую активность («Норковый тест»).

Результаты. У крыс Вистар, пренатально получавших пропионовую кислоту, отмечалось замедление формирования ряда рефлексов на стадии раннего постнатального развития, а в более поздние сроки — снижение социального поведения, усиление стереотипии и агрессии, гиперлокомотория и низкая исследовательская активность.

Закключение. Модель РАС, индуцированная пренатальным введением ППК, является адекватной и пригодной для изучения средств фармакологической коррекции РАС.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; пренатальное введение пропионовой кислоты; крысы; ранний перинатальный «гнездовой» период; ювенильный период; поведение

Для цитирования:

Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А. Экспериментальная модель расстройств аутистического спектра, вызванная пренатальным введением пропионовой кислоты крысам Вистар. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(2):50–56. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-50-56>. EDN: YJKWFL

Поступила: 06.05.2024. **В доработанном виде:** 22.05.2024. **Принята к печати:** 27.06.2024. **Опубликована:** 30.06.2024.

Experimental model of autism spectrum disorder induced by prenatal administration of propionic acid to Wistar rats

© Valentin S. Boyarkin, Inga G. Kapitsa, Tatiana A. Voronina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental disorder of the brain with unclear etiology and pathophysiology, characterized by impaired social communication, stereotypic or repetitive behavior, and varying degrees of mental retardation. One of the environmental factors that have an adverse effect on pregnant women and embryo development is propionic acid (PPA), which is a secondary metabolite of the intestinal microbiota and is widely used as a food preservative. Under physiological conditions, PPC modulates cellular signal transduction, neurotransmitter synthesis and release, cellular interactions, gene expression, immune function, and affects mitochondrial and lipid metabolism. Excessive exposure to PPC can have a number of negative consequences on health and behavior, including leading to the development of ASD.

The aim of present research was to assess behavioral characteristics in male and female Wistar rats with ASD caused by prenatal administration of sodium salt of propionic acid at the early perinatal and juvenile stages of development.

Methods. In a model of ASD induced by prenatal administration of propionic acid at a dose of 500 mg/kg, subcutaneously on days 12–16 of gestation, behavior was assessed in the “nesting” and juvenile periods of life in male and female Wistar rats. Physical and neurological development, social behavior (“Maternal scent”, “Paired test”), repetitive behavior (Y-maze, “Auto-grooming”), motor and exploratory activity (“Mink test”) were assessed.

Results. In Wistar rats prenatally treated with propionic acid, there was a slowdown in the formation of a number of reflexes at the stage of early postnatal development, and at a later stage – a decrease in social behavior, increased stereotypy and aggression, hyperlocomotion and low exploratory activity.

Conclusion. The ASD model induced by prenatal administration of PPC is adequate and suitable for studying means of pharmacological correction of ASD.

Keywords: autism spectrum disorder; prenatal administration of propionic acid; rats; early perinatal nesting period; juvenile period; behavior

For citations:

Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA. Experimental model of autism spectrum disorder induced by prenatal administration of propionic acid to Wistar rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = Pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2024;(2):50–56. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-50-56>. EDN: YJKWFL

Received: 06.05.2024. Revision received: 22.05.2024. Accepted: 27.06.2024. Published: 30.06.2024.

Введение / Introduction

Расстройства аутистического спектра (РАС) — нарушение развития мозга с неясной этиологией и патофизиологией, характеризующееся, наряду с нарушением социального поведения и коммуникации, стереотипным или повторяющимся поведением, сенсорными изменениями и умственной отсталостью разной степени, также чрезмерной пролиферацией глии, митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, нейровоспалением, аномальным формированием синапсов, нарушением синтеза и оборота нейромедиаторов, дисфункцией кишечника и желудочно-кишечными расстройствами [1]. Считается, что РАС является результатом взаимодействия генетической предрасположенности, неблагоприятных воздействий окружающей среды и нарушений иммунной системы матери в ранний период беременности [2]. Факторы окружающей среды могут влиять на генетические процессы развития мозга посредством модуляции молекулярных путей, которые могут быть связаны с РАС. Вальпроовая кислота и пропионовая кислота (ППК) являются одними из ряда факторов окружающей среды, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на беременных женщин и изменять закономерности развития эмбриона. ППК является вторичным метаболитом кишечной микрофлоры, который обычно используется в качестве пищевого консерванта. ППК играет значительную роль в возникновении РАС, изменяя несколько молекулярных путей развития, таких как PTEN/Akt, mTOR/Gsk β , пути, активируемые цитокинами и т. д., на пренатальном и неонатальном этапе [3].

Важной особенностью РАС является его выраженная коморбидность (от 9 % до 90 %) с желудочно-кишечными симптомами, такими как запор, боль в животе, диарея, газы и рвота, тесно коррелирующие с тяжестью РАС [4], что свидетельствует о важной роли кишечника в патогенезе РАС [5]. Исследования состава микробиоты у пациентов с РАС по сравнению с нейротипичными сверстниками, обнаружили повышенный уровень кишечных микроорганизмов, таких как *Clostridia* spp., *Bacteroidetes* и *Desulfovibrio* spp., являющихся активными ферментаторами пищевых углеводов и волокон, вызывающих избыточное образование побочных продуктов энергетического обмена: ацетата, бутирата и в большей степени ППК [6]. Также у пациентов с РАС отмечается повышенная проницаемость кишечника, так называемая «дырявая кишка», что позволяет бактериальным метаболитам легко преодолевать кишечный барьер, проникая в кровяное русло. ППК легко проходит через ГЭБ, мо-

дулируя в норме многочисленные клеточные сигнальные процессы, включая энергетический метаболизм, синтез и высвобождение нейромедиаторов и липидный метаболизм [7]. Чрезмерный уровень ППК токсичен, а при РАС его содержание в крови и кале превышает норму [8]. Повышенный уровень ППК вызывает систематическую митохондриальную дисфункцию, о чём свидетельствует увеличение количества свободного ацилкарнитина и нарушение метаболизма жирных кислот, показанные у крыс в эксперименте, и более чем у 30 % пациентов с РАС [2]. Показано, что изменение микробиома в кишечнике матери во время беременности (повышенное потребление обработанных пищевых продуктов, богатых ППК, в сочетании с уже существующим дисбактериозом) может привести к накоплению ППК в ЖКТ, способной проходить через плацентарный барьер и усиливать пролиферацию, выживание глиальных клеток-предшественников и воспалительный профиль, вызывая нарушение формирования нейронных структур на ранних стадиях развития плода [9].

Для моделирования РАС в настоящее время чаще применяют постнатальное введение ППК крысам в возрасте от 6 дней до 2,5–3 месяцев, которое осуществляется интрацеребровентрикулярно [10], а также подкожно, внутрибрюшинно и перорально [7, 11, 12]. Реже моделирование РАС проводят при пренатальном воздействии ППК на 16–21 дни гестации самкам крыс [2], что соответствует концу 1 триместра — стадия закрытия нервной трубки, и 2 триместру беременности человека. Пренатальное введение ППК имитирует пропионовую ацидемию, при которой наблюдается нарушение обмена веществ и схожие с РАС клинические проявления [13]. Однако спектр поведенческих нарушений, возникающих при моделировании РАС у крыс с использованием пренатального введения ППК, изучен недостаточно. Кроме того, данных о гендерных особенностях РАС у крыс на модели с пренатальным введением ППК, недостаточно.

Целью работы явилась оценка поведенческих нарушений у самцов и самок крыс линии Вистар на стадиях раннего перинатального и ювенильного периода развития, наблюдаемых при моделировании расстройств аутистического спектра пренатальным введением натриевой соли пропионовой кислоты.

Материал и методы / Materials and methods

Исследование проведено на крысах линии Вистар, родительское поколение которых было получено из филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр

биомедицинских технологий ФМБА России». Крыс содержали в стандартных условиях вивария ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в соответствии с ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» при регулируемом световом режиме 12 ч/12 ч (свет/темнота) и постоянной температуре (21–23 °С) со свободным доступом к воде и гранулированному корму в полипропиленовых клетках с решеткой из цинкохромовой стали, с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки. Проведение экспериментов осуществлялось согласно Приложению «Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (ПРИЛОЖЕНИЕ к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 года № 33) и было одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» (протокол № 1 от 18.01.2023 г.). Животных для исследования получали от половозрелых виргинных самок крыс линии Вистар с контролируемыми циклами фертильности, которых спаривали в течение ночи, а утром брали влагалищный мазок, и при обнаружении сперматозоидов в нём, определяли его как «0» день (E0) развития плода. Беременных самок содержали по 4–5 особей в одной клетке до 17–18 дня гестации, после чего размещали в индивидуальные клетки.

Моделирование РАС проводили путём введения ППК (P1880, Sigma-Aldrich Company) растворённого в 0,1 М физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) pH доводили до 7,4 концентратом соляной кислоты) вводили подкожно в дозе 500 мг/кг (250 мг/мл) на 12–16 дни гестации крыс (E12–16) [2, 14]. Для получения контрольных групп беременным самкам в те же сроки и в том же режиме вводили PBS. День появления крысят принимали за «0» сутки постнатального развития (P0). Потомство крыс с учётом гендерной принадлежности было разделено на группы: «Контроль» и «ППК».

Тестирование крысят с РАС проводили с P6 по P48 с использованием тестов, направленных на оценку скорости развития нервной системы [2] и выраженности социального дефицита, стереотипии, агрессии, тревожности.

В качестве тестов для оценки развития крысят, в частности способности поддерживать позу, использовали тест «Переверот на плоскости» — крысёнка клали на спину и отмечали время, за которое он перевернётся на все четыре лапы. Максимальное время наблюдения составляло 30 с.

В тесте «Отползание от края» — крысёнка располагали на краю коробки с гладкой поверхностью так,

чтобы пальцы передних лап и голова свисали над её краем и отмечали время отползания от края коробки. Максимальное время наблюдения — 30 с.

Для оценки вестибулярной функции, двигательного развития, активности и целостности мозжечка использовали тест «Отрицательный геотаксис», основанный на врождённой постуральной реакции здоровых грызунов, которая появляется уже на второй неделе жизни. Крысёнка помещали на наклонённую под 45° сетку длиной 30 см в положении «головой вниз» и в течение 30 с фиксировали время поворота животного на 180° в положение «головой вверх».

Тест «Материнский запах» позволяет оценить реакцию грызуна на поиск гнезда, опосредованную обонятельной системой, которое является для них социально-значимым фактором. Крысёнка помещают в центр тестовой клетки Т/3С, сходную с «домашней», визуальную поделённую на 3 равные секции, где одна из боковых секций заполняется на глубину 3 см опилками из «домашней» клетки, другая — чистыми «нейтральными» опилками, а центральная — не содержала опилок. Фиксировали продолжительность нахождения крысят в секциях клетки и число заходов в них в течение 2 минут [15]. Тестирование проводили на P21.

Влияние ППК на оперативную (рабочую) память и стереотипное поведение у крыс оценивали в тесте «У-лабиринт», установка для которого представляет собой расположенные друг от друга под углом 120° три серых непрозрачных пластиковых рукава (длина, ширина и высота стенок — 40×8×15 см), (НПК «Открытая Наука», Россия). Животное помещают в центр лабиринта и регистрируют в течение 5 минут число заходов в рукава и последовательность их посещения, вычленив триплеты — любое последовательное посещение трёх разных рукавов, двигательную активность (общее количество посещённых рукавов), а также число возвратов в предварительно посещённый рукав или только что оставленный [16].

Тест «Норковый тест» используется для оценки исследовательской деятельности и тревожности. Установка представляет собой квадратную камеру, пол которой разделён на 13 равных квадратов с 13 отверстиями диаметром 3 см. В течение 10 минут регистрировали число посещённых крысой квадратов установки, число вертикальных стоек и заглядываний в отверстия [11, 17]. Тестирование проводили на P32.

Тест «Парное взаимодействие» проводят между парами крыс из одной группы, но из разных клеток, в прямоугольной арене с непрозрачными чёрными стенками (длина, ширина, высота: 75×41×30 см) после предварительной адаптации к ней за 24 часа. В течение 10 мин оценивают коммуникативное поведение, включающее в себя подходы, обнюхивание ростральной части тела и ануса, аллогруминг, и агрессивное поведение (хватание, покусывание, преследование, оборонительная стойка, поза доминирования — на-

висание над лежащей на спине крысой) [18]. Тестирование проводилось на Р33.

Стереотипное поведение крыс с РАС также оценивали в тесте «Автогруминг» на Р48. Крысу помещают в центр клетки, аналогичной «домашней», пол которой разделен на 6 равных квадратов и в течение 10 минут фиксируют число вертикальных стоек и посещённых квадратов, количество и продолжительность эпизодов груминга.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ GraphPad Prism v.8.4.3. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различий рассчитывали, используя непараметрический анализ для независимых переменных U-тест Манна–Уитни. Результаты представлены как среднее \pm ошибка среднего (Mean \pm SEM). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Введение ППК вызывало снижение скорости формирования постурального, вестибулярного и сенсорно-двигательного рефлексов, как у самцов, так и у самок крыс. Так, самцы и самки крыс группы «ППК» соответственно осуществляли в 1,8 и 2,2 раз дольше переворот на плоскости со спины на конечности, в 1,5 и 1,6 раз поворот на 180° по наклонной плоскости в направлении снизу вверх в тесте «Отрицательный геотаксис» в сравнении с животными групп «Контроль». Кроме того, самцы крыс групп «ППК» в 1,4 раза медленнее отползали от края по сравнению с контрольными животными (табл. 1).

У крыс, пренатально получавших ППК выявлено снижение предпочтения материнского запаха, что

выразилось в уменьшении длительности нахождения в секции с опилками их домашней клетки в 1,7 раза у самцов и в 1,8 раза у самок в сравнении с контрольными группами (табл. 2). Кроме того, самки крыс с ППК демонстрировали повышенную двигательную активность, выразившуюся в увеличении в 1,7 раза числа переходов между отсеками относительно показателей группы «Контроль».

Таблица 2

Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на поведение крыс Вистар в тесте «Материнский запах» в гнездовом периоде (P21)

Table 2

Effect of prenatal administration of propionic acid on the behavior of Wistar rats in the “Maternal smell” test during the nesting period (P21)

Параметры	Группа, число животных			
	Самцы		Самки	
	Контроль, $n = 20$	ППК, $n = 13$	Контроль, $n = 18$	ППК, $n = 12$
Время нахождения в отсеке с опилками из домашней клетки, с	$59,6 \pm 5,1$	$35,5 \pm 4,3^*$	$67,3 \pm 7,0$	$37,9 \pm 3,8^*$
Число переходов, ед.	$6,3 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,6^*$
Примечание: * — $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль». Note: * — $p < 0.001$ compared to the «Control» group.				

Анализ результатов, полученных при оценке спонтанного поведения крыс с РАС и влияния на кратковременную память в тесте «У-лабиринт», не выявил отличий по числу триплетов как у самок, так и самцов по сравнению с показателями контрольных групп (данные не представлены), однако у самцов крыс с РАС показано увеличение стереотипного поведения, что выразилось в росте в 2,1 раза числа возвратов в уже посещённые рукава (табл. 3). У самцов группы «ППК» отмечалось повышение двигательной активности, выразившееся в увеличении в 1,3 раза числа визитов в рукава лабиринта по сравнению с группой «Контроль» (табл. 3). Аналогично, у самок крыс группы «ППК», двигательная активность при свободном поведении в «У-лабиринте» значимо превышала в 1,7 раза показатели группы контроль ($11,7 \pm 0,8$ vs $6,9 \pm 1,8$).

В «Норковом тесте» выявлено снижение в 1,5 и 2,4 раз числа заглядываний в норки и в 1,5 и 1,8 раз числа вертикальных стоек, соответственно, у самцов и самок крыс с РАС относительно контрольных значений при отсутствии различий между опытными и контрольными группами по числу перемещений, что свидетельствует о снижении исследовательского поведения, и возможно связано с повышением тревожности (табл. 4).

Пренатальное введение ППК приводило к дефициту социального поведения и повышению агрессии,

Таблица 1

Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на скорость формирования рефлекторного аппарата у крыс Вистар в гнездовой период

Table 1

The influence of prenatal administration of propionic acid on the rate of formation of the reflex apparatus in Wistar rats during the nesting period

Тест, день постнатального развития	Группа, число животных			
	Самцы		Самки	
	Контроль, $n = 33$	ППК, $n = 37$	Контроль, $n = 15$	ППК, $n = 27$
Переворот на плоскости, с, Р6	$3,5 \pm 0,6$	$6,2 \pm 1,3^*$	$2,9 \pm 0,3$	$6,3 \pm 1,2^*$
Отползание от края, с, P11	$13,4 \pm 1,7$	$18,2 \pm 1,5^*$	$13,6 \pm 2,0$	$13,7 \pm 1,5$
Отрицательный геотаксис, с, P14	$6,1 \pm 0,6$	$9,1 \pm 1,1^*$	$6,7 \pm 0,47$	$10,5 \pm 1,4^*$
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». Note: * — $p < 0.05$ compared to the «Control» group.				

Таблица 3

Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на поведение самцов крыс Вистар в тесте «У-лабиринт» в ювенильный период (P26)

Table 3

Effect of prenatal administration of propionic acid on the behavior of male Wistar rats in the Y-maze test during the juvenile period (P26)

Параметры	Группа, число животных	
	Контроль, n = 13	ППК, n = 10
Число возвратов в рукав, ед.	1,3 ± 0,4	3,0 ± 0,6*
Число переходов, ед.	9,5 ± 0,6	12,8 ± 1,3*
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». Note: * — $p < 0.05$ compared to the «Control» group.		

Таблица 4

Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на поведение крыс Вистар в «Норковом тесте» в ювенильный период (P31)

Table 4

The effect of prenatal administration of propionic acid on the behavior of Wistar rats in the «Nose Poke test» during the juvenile period (P31)

Параметры	Группа, число животных			
	Самцы		Самки	
	Контроль, n = 14	ППК, n = 12	Контроль, n = 10	ППК, n = 12
Двигательная активность, ед.	27,4 ± 2,6	25,6 ± 2,0	27,8 ± 4,3	27,1 ± 3,5
Заглядывания в норки, с	9,6 ± 1,3	6,6 ± 0,9*	6,6 ± 1,3	2,7 ± 0,6*
Число стоек, ед.	6,9 ± 1,1	4,5 ± 0,6* ($p = 0,07$)	9,4 ± 1,8	5,1 ± 1,6* ($p = 0,08$)
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». Note: * — $p < 0.05$ compared to the «Control» group.				

как у самцов, так и у самок крыс, что выразилось в снижении числа коммуникативных актов и резком повышении числа актов, свидетельствующих об агрессивном поведении (хватание, покусывание, преследование, оборонительная стойка, доминирование) по сравнению с показателями группы «Контроль» (табл. 5).

В тесте «Автогруминг» у самцов крыс с РАС отмечалась повышенная стереотипия, которая проявлялась в увеличении в 1,5 раза числа актов груминга в сравнении с данными группы «Контроль» (табл. 6).

В течение всего эксперимента проводили измерение массы тела крысят. У самцов крыс, которым пренатально вводили ППК, на протяжении первого месяца жизни прирост массы тела относительно фонового значения, регистрируемого на Р6, не отличался от показателя крыс группы «Контроль», однако с Р34 по Р46 значимо его превышал (рис. 1). У самок крыс группы «ППК» различий с контрольной группой по приросту массы тела не обнаружено (данные не представлены).

Таблица 5

Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на поведение крыс Вистар в «Парном тесте» в ювенильный период (P33)

Table 5

The effect of prenatal administration of propionic acid on the behavior of Wistar rats in the «Paired Test» during the juvenile period (P33)

Параметры	Группа, число животных			
	Самцы		Самки	
	Контроль, n = 14	ППК, n = 20	Контроль, n = 10	ППК, n = 14
Коммуникативное поведение, ед.	23,5 ± 2,1	15,1 ± 1,1**	17,8 ± 2,9	11,3 ± 1,8**
Агрессивное поведение, ед.	2,3 ± 1,4	8,8 ± 2,2*	5,8 ± 1,8	21,3 ± 5,1*
Примечание: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль», соответственно. Note: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,001$ compared to the «Control» group, respectively.				

Таблица 6

Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на поведение самцов крыс Вистар в тесте «Автогруминг» в ювенильный период (P48)

Table 6

The effect of prenatal administration of propionic acid on the behavior of male Wistar rats in the «Auto-grooming» test during the juvenile period (P48)

Параметры	Группа, число животных	
	Контроль, n = 10	ППК, n = 10
Число эпизодов груминга, ед.	11,7 ± 2,1	17,4 ± 1,8*
Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». Note: * — $p < 0,05$, compared to the «Control» group.		

Таким образом, пренатальное введение ППК оказывает негативное воздействие на развитие и поведение потомства крыс Вистар в «гнездовой» и ювенильный периоды, что выразилось в отставании в интеграции координированных двигательных рефлексов и вестибулярной функции (большой латентный период рефлекторного переворачивания со спины на лапы, нарушение выполнения реакции в тесте «Отрицательный геотаксис»), пониженной реакции поиска гнезда, вызванную ольфакторным стимулом (тест «Материнский запах»), повышением стереотипии, гиперактивности, снижении исследовательской деятельности, повышении агрессии, снижении способности к коммуникации. Выявленные нарушения на фоне пренатального введения ППК проявлялись как у самцов, так и у самок крыс Вистар.

ППК в высоких дозах обладает токсическими свойствами, вызывая у детей судороги, некоторые виды двигательных расстройств, задержку развития,

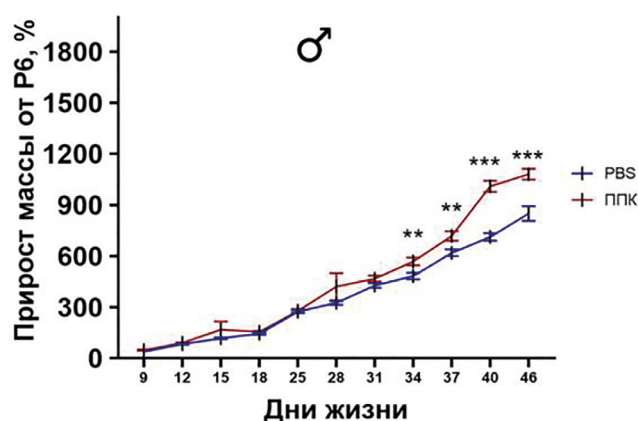


Рис. 1. Влияние пренатального введения пропионовой кислоты на прирост массы тела у самцов крыс Вистар
Fig. 1. Effect of prenatal administration of propionic acid on body weight gain in male Wistar rats

Примечание: **, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль» соответственно.

Note: **, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ compared to the "Control" group, respectively.

повышенную возбудимость, раздражительность и негативную эмоциональность [3]. ППК приводит к внутриклеточному ацидозу и нарушает синтез и высвобождение нейротрансмиттеров [18]. Социальный дефицит, выявленный в тестах «Материнский запах» и «Парный тест» у крыс групп «ППК» может быть связан с нарушением регуляции окситоцина и дофамина [3, 10, 19–21]. Агрессивность животных с РАС, вызванным пренатальным введением ППК в «Парном тесте», а также гиперлокомция в могут быть также связаны с увеличением уровня серотонина в головном мозге [18], повышенным уровнем возбуждающих медиаторных аминокислот, таких как глутамат, и сниженным уровнем тормозных аминокислот (ГАМК, глицин, таурин) [19, 20]. Выявленное снижение исследовательской деятельности может быть ассоциировано с нарушением регуляции дофаминергической системы [21].

Таким образом, пренатальное введение ППК в высоких дозах оказывает ряд нейротоксических эффектов, индуцируя стойкие патологические биохимические и поведенческие аутичноподобные особенности у грызунов, что позволяет считать данную модель адекватной и пригодной для изучения средств фармакологической коррекции РАС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Funding

The study was performed without external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бояркин Валентин Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

аспирант, м. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний, отдела нейropsychopharmacology ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: bojarkin_vs@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Valentin S. Boyarkin

Corresponding author

Postgraduate student, Junior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: bojarkin_vs@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Капица Инга Геннадиевна

к. б. н., в. н. с., начальник отдела интеллектуальной собственности ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

Inga G. Kapitsa

PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Head of the Intellectual Property Department, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

Воронина Татьяна Александровна

д. м. н., профессор, г. н. с., руководитель отдела нейропсихофармакологии, заведующий лабораторией фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Tatiana A. Voronina

PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Scientific Officer, Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Head of the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

Список литературы / References

- Mehan S, Rahi S, Tiwari A, et al. Adenylate cyclase activator forskolin alleviates intracerebroventricular propionic acid-induced mitochondrial dysfunction of autistic rats. *Neural Regen Res*. 2020;15(6):1140-1149. doi: 10.4103/1673-5374.270316.
- Foley KA, Ossenkopp KP, Kavaliers M, MacFabe DF. Pre- and neonatal exposure to lipopolysaccharide or the enteric metabolite, propionic acid, alters development and behavior in adolescent rats in a sexually dimorphic manner. *PLoS One*. 2014;9(1):e87072. doi: 10.1371/journal.pone.0087072.
- Sharma AR, Batra G, Saini L, et al. Valproic acid and propionic acid modulated mechanical pathways associated with autism spectrum disorder at prenatal and neonatal exposure. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(5):399-408. doi: 10.2174/1871527320666210806165430.
- Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*. 2017;81(5):411-423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
- Kwak M, Kim SH, Kim HH, et al. Psychobiotics and fecal microbial transplantation for autism and attention-deficit/hyperactivity disorder: microbiome modulation and therapeutic mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13. doi: 10.3389/fcimb.2023.1238005.
- Hu T, Dong Y, He C, et al. The gut microbiota and oxidative stress in autism spectrum disorders (ASD). *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8396708. doi: 10.1155/2020/8396708.
- Mephram JR, MacFabe DF, Boon FH, et al. Examining the non-spatial pretraining effect on a water maze spatial learning task in rats treated with multiple intracerebroventricular (ICV) infusions of propionic acid: Contributions to a rodent model of ASD. *Behav Brain Res*. 2021; 403:113140. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113140.
- Wang L, Christophersen CT, Soric MJ, et al. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci*. 2012;57(8):2096-2102. doi: 10.1007/s10620-012-2167-7.
- Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic acid induces gliosis and neuro-inflammation through modulation of PTEN/AKT pathway in autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2019;9(1):8824. doi: 10.1038/s41598-019-45348-z
- MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 2007;176(1):149-169. doi: 10.1016/j.bbr.2006.07.025.
- Meeking MM, MacFabe DF, Mephram JR, et al. Propionic acid induced behavioural effects of relevance to autism spectrum disorder evaluated in the hole board test with rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;97:109794. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109794.
- Choi J, Lee S, Won J, et al. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192925. doi: 10.1371/journal.pone.0192925.
- González-Cano SI, Camacho-Abrego I, Diaz A, et al. Prenatal exposure to propionic acid induces altered locomotion and reactive astrogliosis in male rats. *J Chem Neuroanat*. 2021;117:102011. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.102011.
- Foley KA, MacFabe DF, Kavaliers M, Ossenkopp KP. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 2015;278:244-256. doi: 10.1016/j.bbr.2014.09.032.
- Мальшев А.В., Разумкина Е.В., Рогозинская Э.Я. и др. Поведение и функциональное состояние дофаминергической системы мозга у детенышей депрессивных крыс линии WAG/Rij. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2014;64(3):334-346. [Malyshev AV, Razumkina EV, Rogozinskaya EY, et al. Behavior and Functional State of the Dopaminergic Brain System in Pups of Depressive WAG/Rij Rats. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2014;64(3):334-46. (In Russ).] doi: 10.7868/S0044467714030101.
- Mirza R, Sharma B. Selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor- α protects propionic acid induced autism-like phenotypes in rats. *Life Sci*. 2018;214:106-117. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.045.
- Daghestani MH, Selim ME, Abd-Elhakim YM, et al. The role of apitoxin in alleviating propionic acid-induced neurobehavioral impairments in rat pups: The expression pattern of Reelin gene. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:48-56. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.034.
- Shams S, Foley KA, Kavaliers M, et al. Systemic treatment with the enteric bacterial metabolic product propionic acid results in reduction of social behavior in juvenile rats: Contribution to a rodent model of autism spectrum disorder. *Dev Psychobiol*. 2019;61(5):688-699. doi: 10.1002/dev.21825.
- Zhao F, Zhang H, Wang P, et al. Oxytocin and serotonin in the modulation of neural function: Neurobiological underpinnings of autism-related behavior. *Front Neurosci*. 2022;16: 919890. doi: 10.3389/fnins.2022.919890.
- Paudel R, Raj K, Gupta YK, et al. Oxiracetam and zinc ameliorates autism-like symptoms in propionic acid model of rats. *Neurotox Res*. 2020;37(4):815-826. doi: 10.1007/s12640-020-00169-1.
- Mandic-Maravic V, Grujicic R, Milutinovic L, et al. Dopamine in autism spectrum disorders — focus on D2/D3 partial agonists and their possible use in treatment. *Front Psychiatry*. 2022;12:787097. doi: 10.3389/fpsyt.2021.787097.