



Влияние дипептидного миметика BDNF (соединение ГСБ-106) на формирование рефлексов и уровни моноаминов у крыс Вистар с экспериментальным расстройством аутистического спектра

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Воронина Т. А.

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

Аннотация

Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой нарушение нейроразвития, сопровождающееся изменениями в серотонинергической, дофаминергической и норадренергической системах, а также задержкой раннего психомоторного и сенсомоторного развития. Одним из подходов к коррекции данных нарушений может быть использование миметиков BDNF, регулирующих синаптическую пластичность и нейрогенез. Целью исследования было изучение влияния низкомолекулярного дипептидного миметика BDNF гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина (ГСБ-106) на рефлекторное развитие и содержание моноаминов в структурах мозга крыс линии Вистар с экспериментальным РАС. Моделирование РАС проводили посредством введения вальпроата натрия (600 мг/кг) на 12,5 день гестации крыс. Полученному потомству вводили ГСБ-106 перорально в дозе 0,1 мг/кг с 7-го по 21-й день постнатального развития. Скорость формирования сенсомоторных рефлексов оценивали в тестах «Перевоорачивание на плоскости» и «Отрицательный геотаксис», уровни моноаминов и их метаболитов определяли методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Соединение ГСБ-106 улучшало показатели отрицательного геотаксиса у самцов и самок крыс с РАС (в 1,8–2,3 раза), нормализовало содержание NA и DOPAC во фронтальной коре у самок, а также снижало уровни DA и 5-HT в структурах мозга у самцов. Таким образом, ГСБ-106 оказывает нормализующее действие на нарушенное раннее поведенческое развитие и моноаминергические системы у крыс с моделью РАС, что позволяет рассматривать его как перспективное средство для дальнейших исследований.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; РАС; ГСБ-106; вальпроат натрия; крысы линии Вистар; моноамины; BDNF

Для цитирования:

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Воронина Т. А. Влияние дипептидного миметика BDNF (соединение ГСБ-106) на формирование рефлексов и уровни моноаминов у крыс Вистар с экспериментальным расстройством аутистического спектра. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4): 17–25. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-17-25>. EDN: UMBJNL

Поступила: 03.11.2025. **В доработанном виде:** 03.12.2025. **Принята к печати:** 20.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

Effect of the dipeptide BDNF mimetic (compound GSB-106) on reflex development and monoamine levels in Wistar rats with an experimental autism spectrum disorder

Elena V. Savinkova, Inga G. Kapitsa, Vladimir S. Kudrin, Viktor B. Narkevich, Tatiana A. Voronina

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

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition accompanied by alterations in serotonergic, dopaminergic, and noraadrenergic systems, as well as delays in early psychomotor and sensorimotor development. One possible approach to correcting these disturbances is the use of BDNF mimetics that regulate synaptic plasticity and neurogenesis. The aim of this study was to investigate the effect of the low-molecular-weight dipeptide BDNF mimetic hexamethylenediamide bis(N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) (GSB-106) on reflex development and monoamine content in the brain structures of Wistar rats with experimental ASD. The ASD model was induced by administration of sodium valproate (600 mg/kg) on gestation day 12.5. Offspring received GSB-106 orally at a dose of 0.1 mg/kg from postnatal day 7 to 21. The rate of sensorimotor reflex development was evaluated using the “Surface righting” and “Negative geotaxis” tests. Monoamines and their metabolites were quantified by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. GSB-106 improved negative geotaxis performance in both male and female rats with ASD (by 1.8–2.3 times), normalized NA and DOPAC levels in the frontal cortex of females, and reduced DA and 5-HT levels in male brain structures. Thus, GSB-106 exerts a normalizing effect on impaired early behavioral development and monoaminergic systems in rats with an ASD model, suggesting its potential as a promising compound for further investigation.

Keywords: autism spectrum disorder; ASD; GSB-106; sodium valproate; Wistar rats; monoamines; BDNF

For citations:

Savinkova EV, Kapitsa IG, Kudrin VS, Narkevich VB, Voronina TA. Effect of the dipeptide BDNF mimetic (compound GSB-106) on reflex development and monoamine levels in Wistar rats with an experimental autism spectrum disorder. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):17–25. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-17-25>. EDN: UMBJNL

Received: 03.11.2025. **Revision received:** 03.12.2025. **Accepted:** 20.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это нарушение нейроразвития, характеризующееся дефицитом социальной коммуникации и взаимодействия, а также склонностью к повторяющемуся, стереотипному поведению. Первые признаки РАС, такие как атипичное развитие речи, моторики и социальных навыков, обычно проявляются уже в возрасте 16–18 месяцев, однако предпосылки к заболеванию могут формироваться ещё на пренатальной стадии и включают аномалии развития мозга, нарушения синаптической передачи и гиперактивность нейронных связей [1].

Существенную роль в патогенезе РАС играют нарушения в моноаминергических нейромедиаторных системах. Поскольку развитие моноаминергических систем начинается на эмбриональной стадии и продолжается после рождения, они особенно уязвимы к патогенным воздействиям [2]. Так, пренатальное введение вальпроата натрия (ВН), противоэпилептического препарата, применение которого во время беременности повышает риск развития у потомства фетального вальпроатного синдрома, включающего аутистические черты, когнитивные нарушения и пороки развития, приводит к стойким нарушениям в серотонинергической, дофаминергической и норадренергической системах, что может объяснять некоторые нейробиологические и поведенческие особенности, характерные для РАС [2, 3]. Кроме того, ВН снижает экспрессию мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), важного регулятора синаптической пластичности и нейрогенеза [3]. BDNF и его тропомиозинтирозинкиназный рецептор (TrkB) активируют сигнальные каскады фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В (PI3K/AKT) и митоген-активируемой протеинкиназы/киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (MAPK/ERK), обеспечивающие формирование и регуляцию синаптических связей. При РАС зафиксировано снижение уровня TrkB и его нижестоящих эффекторных молекул, что сопровождается аутичноподобным поведением [3].

Гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизин) (соединение ГСБ-106) синтезирован в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» и представляет собой низкомолекулярный дипептидный миметик 4-й петли BDNF. ГСБ-106 активирует специфические для BDNF TrkB-рецепторы и их основные пострецепторные сигнальные пути — PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC- γ 1 [4].

Цель исследования — изучить влияние ГСБ-106 на скорость формирования сенсомоторных рефлексов и изменения уровней моноаминов у крыс с экспериментальным РАС, вызванным пренатальным введением ВН.

Материалы и методы / Materials and methods

Эксперименты выполнены на самцах и самках крыс линии Вистар, родительское поколение которых было получено из питомника «Столбовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме в соответствии с ГОСТ 33215 и ГОСТ 33216. Эксперименты проводились согласно положениям, представленным в «Руководстве 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 были одобрены этической комиссией (протокол №5 от 05.03.2024).

РАС моделировали введением ВН (Sigma-Aldrich, США) в дозе 600 мг/кг однократно внутривентрикулярно (в/б) самкам крыс Вистар на 12,5 день гестации (E12,5) [5]. Самкам крыс, потомство которых впоследствии составило группы «Контроль» и «ГСБ-106»; в эти же сроки вводили физиологический раствор (натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9 %). Полученное потомство (самцы и самки крыс) рандомизировали на группы: «Контроль» и «ВН» — животным вводили дистиллированную воду, «ГСБ-106» и «ВН+ГСБ-106»; ГСБ-106 животным вводили в дозе 0,1 мг/кг. Вещества вводили перорально (п/о) с 7-го дня постнатального развития (P7) по P21. Число животных в группах указано в таблицах.

Взвешивание крысят проводили ежедневно с P7 по P19.

Оценку развития нервной системы у крысят проводили по скорости формирования сенсомоторных рефлексов в тестах «Переворачивание на плоскости» и «Отрицательный геотаксис». Для оценки формирования позно-тонического рефлекса, направленного на способность поддерживать позу при повороте на плоскости, в котором задействованы структуры вестибулярного аппарата, проприорецепторы мышц и сухожилий, а также кожные рецепторы шеи, использовали тест «Переворачивание на плоскости» [6], который проводили на P9. Крысёнка клали на спину и отмечали время переворота на все четыре лапы. Максимальное время наблюдения составляло 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 на P14 помещали на наклонённую под 45° мелкаячеистую сетку длиной 30 см в положении «головой вниз» и в течение 30 с фиксировали время поворота животного на 180° в положение «головой вверх» [6].

На P21 проводили декапитацию крыс с последующим извлечением на льду структур мозга: фронтальной коры, прилежащего ядра, гиппокампа и гипоталамуса. Пробы замораживали и хранили в жидком азоте. Для определения содержания моноаминов пробы размельчали в гомогенизаторе Поттера в 1 мл 0,1 N HClO₄ с добавлением 3,4-диоксибензиламина (0,5 нмоль/мл, внутренний стандарт) и центрифугировали (10000 g, 10 мин). Содержание норадреналина (NA), дофамина (DA), серотонина (5-НТ) и их метаболитов 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНПГ), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), 5-оксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе LC-304Т (BAS, США) с аналитической колонкой ReproSil-Pur ODS (C18, 100 × 4 мм, 3 мкм) (Dr. Maisch, Германия) в изократическом режиме (1,0 мл/мин, 200 атм.) с использованием мобильной фазы (0,1 М цитратно-фосфатный буфер, содержащий 1,1 м октансульфоновой кислоты, 0,1 mM ЭДТА и 9 % ацетонитрила (pH 3,0)). Электрохимическую детекцию выполняли на системе LC-4В (BAS, США) на двойном стеклоугольном электроде (+0,85 V) против электрода сравнения Ag/AgCl. Данные регистрировали с помощью комплекса «Мультихром» 1.5 («Амперсенд»). Все реактивы использовались аналитической чистоты. Дополнительно рассчитывали соотношения метаболит/моноамин (МНПГ/NA, DOPAC/DA, 5-НИАА/5-НТ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism, версия

10.0.0 (GraphPad Software, Boston, MA, USA). Результаты представляли в виде абсолютных значений или в процентах, выраженных как среднее (Mean) ± стандартная ошибка среднего (SEM), либо медиана (Me) [Q1; Q3]. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для межгруппового сравнения применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с *post-hoc* коррекцией по Тьюки либо в случае ненормального распределения — непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующей коррекцией по Данну. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Пренатальное введение ВН вызывало прирост массы тела на 34–45 % у самцов начиная с P15 и на 27 % у самок крыс на P17 относительно показателя группы «Контроль».

У самцов крыс с моделью PAC, получавших ГСБ-106, отличий по приросту массы тела в сравнении с группой «ВН» не наблюдали, при этом отмечалось превышение данного показателя на 21–27 % по сравнению с контрольными значениями на P16, P17 и P19 (рис. 1А). ГСБ-106 способствовал снижению прироста массы тела у самок крыс с моделью PAC на 19,5 и 13,3 % на P13 и P15 соответственно по сравнению с группой «ВН» (рис. 1Б). ГСБ-106 *per se* повышал прирост массы тела как у самцов (на 19–30 % на P15–P19), так и у самок крыс (на 20–25 % на P14–P17) относительно показателей соответствующей контрольной группы (рис. 1А, 1Б).

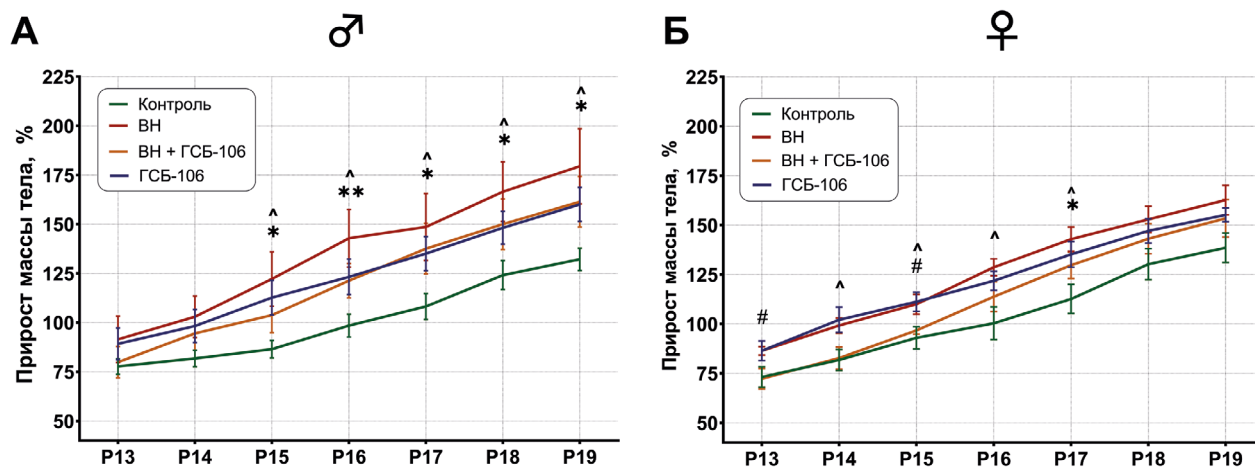


Рис 1. Влияние ГСБ-106 на прирост массы тела самцов (А) и самок (Б) крыс Вистар с экспериментальным PAC (Mean ± SEM)

Fig. 1. Effect of GSB-106 on body weight gain in male (A) and female (B) Wistar rats with experimental ASD (Mean ± SEM)
Примечания: * ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ВН»; # — $p < 0,05$, достоверность различий между группами «ВН» и «ВН+ГСБ-106»; ^ — $p < 0,05$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ГСБ-106».

Notes: * ** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, significant differences between the “Control” and “VPA” groups; # — $p < 0.05$, significant differences between the “VPA” and “VPA + GSB-106” groups; ^ — $p < 0.05$, significant differences between the “Control” and “GSB-106” groups.

Пренатальное введение ВН крысам приводило к замедлению формирования сенсомоторных рефлексов. Так, длительность переворота на плоскости со спины на лапы увеличивалось в 1,3 раза у самцов (рис. 2А) и в 2,0 раза — у самок крыс с моделью РАС (рис. 2Б), по сравнению с показателями крыс контрольных групп. ГСБ-106 статистически незначимо уменьшал длительность переворота на плоскости у крыс с моделью РАС, по сравнению с показателями соответствующих групп «ВН», что возможно связано

с небольшим сроком введения соединения (P7–P9). При этом регистрируемые в данном тесте показатели крыс, получавших ГСБ-106 *per se*, не отличались от контрольных значений (рис. 2).

В тесте «Отрицательный геотаксис» время, затрачиваемое на разворот в направлении вверх по наклонённой сетке, было в 2,3 раза больше у самцов (рис. 3А) и в 1,8 раза — у самок крыс с моделью РАС (рис. 3Б) по сравнению с группой соответствующего контроля.

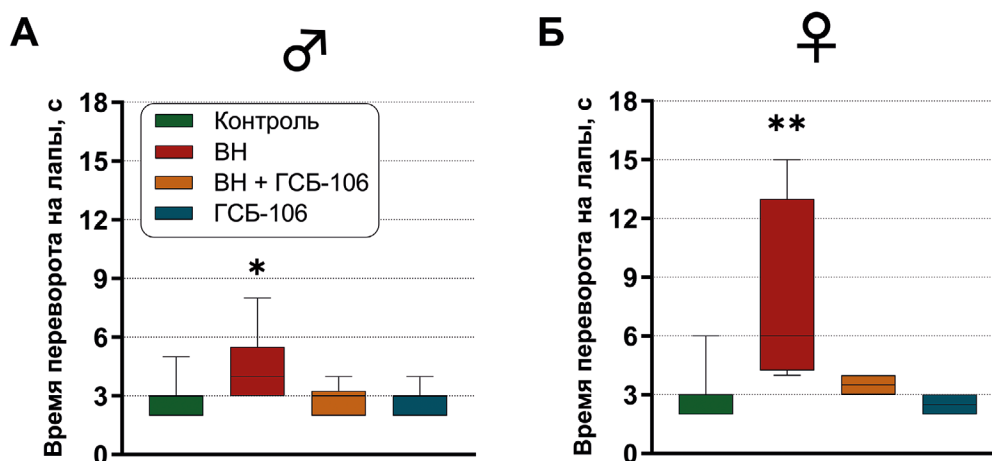


Рис. 2. Влияние ГСБ-106 на показатели рефлекторного развития крыс Вистар с экспериментальным РАС в тесте «Переворачивание на плоскости» (А — самцы, Б — самки; Me [Q1; Q3])

Fig. 2. Effect of GSB-106 on reflex development in Wistar rats with experimental ASD in the “Surface righting” test (A — males, B — females; Me [Q1; Q3])

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ВН».

Note: * — $p < 0.05$ — significant differences between the “Control” and “VPA” groups.

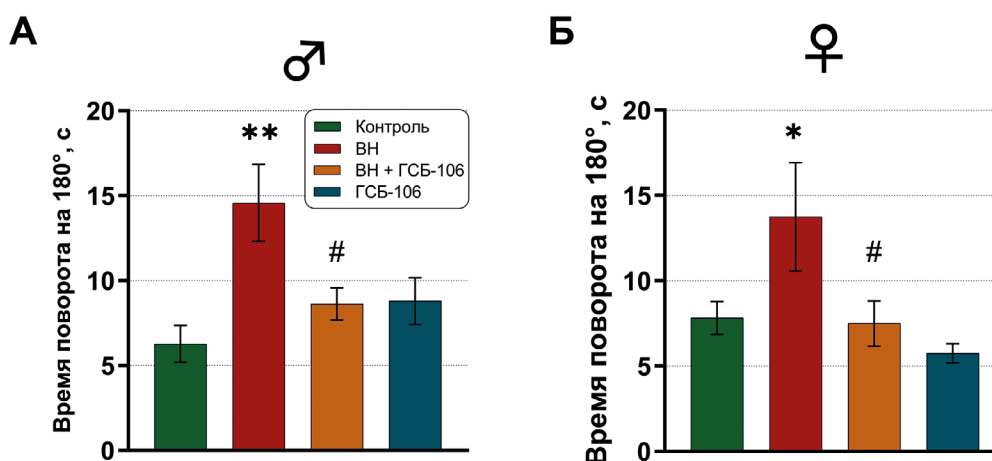


Рис. 3. Влияние ГСБ-106 на показатели рефлекторного развития в тесте «Отрицательный геотаксис» (А — самцы, Б — самки; Mean ± SEM) у крыс Вистар с экспериментальным РАС

Fig. 3. Effect of GSB-106 on reflex development in the “Negative geotaxis” test (A — males, B — females; Mean ± SEM) in Wistar rats with experimental ASD

Примечания: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий между группами «Контроль» и «ВН»; # — $p < 0,05$ достоверность различий между группами «ВН» и «ВН+ГСБ-106».

Notes: *, ** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, significant differences between the “Control” and “VPA” groups; # — $p < 0.05$, significant differences between the “VPA” and “VPA + GSB-106” groups.

При введении ГСБ-106 самцы и самки крыс с моделью РАС в 2,3 и 1,8 раз быстрее осуществляли поворот тела головой вверх по сравнению с соответствующими группами крыс, получавших только ВН (см. рис. 3). ГСБ-106 *per se* не оказал влияния на скорость разворота крыс в тесте «Отрицательный геотаксис».

Оценка нейрохимических изменений у самцов крыс, пренатально получавших ВН, выявила снижение в 2,7 раза уровня МНPG и повышение в 1,4 раза 5-НТ в прилежащем ядре, снижение в 1,3 раза концентрации DA и повышение в 1,3 раза уровня NA в гипоталамусе (табл. 1), а также увеличение во фронтальной коре в 1,2 раза оборота серотонина — 5-Н1АА/5-НТ (1,36±0,06 vs. 1,17±0,05; $p < 0,05$), по сравнению с группой «Контроль» (табл. 1).

Двухнедельное введение ГСБ-106 самцам крыс с моделью РАС корректировало нарушения, вызванные ВН, что выразилось в повышении в 2,2 раза уровня МНPG, снижении в 1,4 и в 2,1 раз концентрации 5-НТ и 5-Н1АА соответственно в прилежащем ядре, и уменьшении оборота 5-Н1АА/5-НТ во фронтальной коре (1,09±0,05 vs. 1,36±0,06; $p < 0,05$). При этом ГСБ-106 вызывал снижение в 1,4 раза уровня DA во фронтальной коре и в 1,5 раза уровня DOPAC в гипоталамусе крыс с моделью РАС, по сравнению с группой «ВН» (см. табл. 1).

ГСБ-106 *per se* повышал в 1,4 раза содержание DOPAC и оборот DOPAC/DA (0,18±0,01 vs. 0,16±0,01; $p < 0,05$) в прилежащем ядре, и снижал в 1,3 раза DA и DOPAC в гипоталамусе самцов крыс относительно контрольной группы (см. табл. 1). Кроме того,

Таблица 1

Влияние ГСБ-106 на содержание моноаминов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в структурах мозга самцов крыс Вистар с моделью РАС (Mean±SEM)

Table 1

Effect of GSB-106 on the content of monoamines and their metabolites (nmol/g tissue) in brain structures of male Wistar rats with an ASD model (Mean±SEM)

Моноамины	Контроль (n = 11)	ВН (n = 8)	ВН+ГСБ-106 (n = 6)	ГСБ-106 (n = 9)
Фронтальная кора				
NA	0,65±0,04	0,67±0,06	0,65±0,08	0,52±0,05
МНPG	0,32±0,09	0,22±0,07	0,24±0,08	0,19±0,05
DA	1,67±0,11	1,74±0,15	1,29±0,06**	1,55±0,09
DOPAC	0,09±0,02	0,09±0,01	0,08±0,02	0,09±0,02
5-НТ	2,03±0,11	1,84±0,14	2,08±0,17	2,00±0,14
5-Н1АА	2,38±0,15	2,50±0,21	2,25±0,18	2,60±0,20
Прилежащее ядро				
NA	0,87±0,16	1,01±0,15	0,91±0,19	0,61±0,07
МНPG	0,49±0,08	0,18±0,06*	0,40±0,08#	0,37±0,08
DA	11,64±1,59	13,65±1,33	11,33±1,35	13,92±0,66
DOPAC	1,76±0,23	2,17±0,26	1,69±0,17	2,44±0,11*
5-НТ	0,98±0,11	1,37±0,14*	0,98±0,19#	1,07±0,13
5-Н1АА	1,09±0,14	1,28±0,11	0,86±0,06#	1,24±0,17
Гиппокамп				
NA	1,46±0,21	1,47±0,21	1,17±0,19	1,79±0,17
МНPG	0,24±0,12	0,46±0,23	0,89±0,33*	0,85±0,17*
DA	0,63±0,10	0,77±0,12	0,43±0,06	0,64±0,18
DOPAC	0,18±0,05	0,22±0,09	0,11±0,05	0,20±0,05
5-НТ	4,35±0,35	4,62±0,53	4,89±0,90	5,07±0,79
5-Н1АА	22,81±2,02	22,59±2,44	19,30±3,74	25,39±5,56
Гипоталамус				
NA	4,96±0,41	6,30±0,39*	6,42±0,48*	4,21±0,29
МНPG	0,28±0,06	0,22±0,08	0,13±0,02*	0,34±0,05
DA	2,86±0,16	2,18±0,11**	2,01±0,13**	2,15±0,13**
DOPAC	0,63±0,04	0,54±0,05	0,35±0,02*** #	0,47±0,03**
5-НТ	4,86±0,37	5,14±0,55	5,30±0,19	4,26±0,26
5-Н1АА	4,86±0,38	4,53±0,32	4,30±0,23	4,70±0,25

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, достоверность различий относительно группы «Контроль»; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий относительно группы «ВН».

Notes: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, significant differences relative to the "Control" group; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, significant differences relative to the "VPA" group.

на фоне введения ГСБ-106 отмечено повышение в 3,5 раза содержания МНРГ в гиппокампе самцов крыс относительно группы «Контроль» (см. табл. 1).

Введение ВН самкам крыс вызывало повышение в 1,5 раза содержания NA и DOPAC, в 1,4 раза 5-НТ и 5-Н1АА, а также оборота DOPAC/DA ($0,11 \pm 0,02$ vs. $0,08 \pm 0,01$; $p < 0,05$) во фронтальной коре, увеличение в 2,0 раза уровня NA в прилежащем ядре и в 1,3 раза 5-НТ в гиппокампе, и снижение в 1,5 раза DOPAC в гипоталамусе, по сравнению с группой «Контроль» (табл. 2).

На фоне двухнедельного введения ГСБ-106 у самок крыс с экспериментальным РАС значимые изменения по сравнению с группой «ВН» были показаны только во фронтальной коре, что выразилось в уменьшении в 1,5 раза содержания NA и DOPAC, в 1,2 раза 5-НТ и в 2,0 раза МНРГ, при этом уровень DOPAC/DA был сравним с контрольным (табл. 2).

ГСБ-106 *per se* повышал в 1,6 раза содержание NA в прилежащем ядре у самок крыс по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Обсуждение / Discussion

Пренатальное введение ВН приводило к повышению прироста массы тела у самцов крыс на P15–P19 и у самок на P17, что может отражать нарушения метаболической регуляции в раннем постнатальном периоде. ГСБ-106 не оказывал влияния на прирост массы тела у самцов крыс с моделью РАС, тогда как у самок значимо снижал его на P13 и P15. При введении ГСБ-106 *per se* как у самцов, так и у самок крыс отмечалось увеличение прироста массы тела относительно контрольных значений.

Известно, что снижение экспрессии BDNF ведёт к выраженному набору массы тела и нарушению по-

Таблица 2

Влияние ГСБ-106 на содержание моноаминов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в структурах мозга самок крыс Вистар с моделью РАС (Mean±SEM)

Table 2

Effect of GSB-106 on the content of monoamines and their metabolites (nmol/g tissue) in brain structures of female Wistar rats with an ASD model (Mean ± SEM)

Моноамины	Контроль (n = 10)	ВН (n = 4)	ВН+ГСБ-106 (n = 4)	ГСБ-106 (n = 10)
Фронтальная кора				
NA	0,61±0,05	0,94±0,02**	0,61±0,08##	0,72±0,06
МНРГ	0,32±0,06	0,28±0,03	0,14±0,03*	0,23±0,02
DA	1,33±0,07	1,35±0,03	1,21±0,10	1,44±0,08
DOPAC	0,10±0,01	0,15±0,02*	0,09±0,01*	0,10±0,02
5-НТ	1,82±0,10	2,50±0,16**	2,05±0,11*	2,04±0,11
5-Н1АА	2,33±0,09	3,23±0,18***	2,81±0,25	2,39±0,10
Прилежащее ядро				
NA	0,64±0,13	1,32±0,12**	0,83±0,19	1,04±0,11*
МНРГ	0,41±0,06	0,53±0,15	0,33±0,08	0,47±0,08
DA	11,21±1,01	11,99±1,51	10,67±1,07	10,10±0,70
DOPAC	1,83±0,17	2,06±0,32	1,81±0,30	1,67±0,13
5-НТ	0,83±0,10	1,18±0,22	0,85±0,20	1,00±0,12
5-Н1АА	1,00±0,15	1,30±0,16	0,98±0,20	1,09±0,12
Гиппокамп				
NA	1,65±0,27	1,68±0,03	2,26±0,38	1,50±0,20
МНРГ	0,42±0,09	0,09±0,05	0,20±0,12	0,39±0,15
DA	0,62±0,08	0,73±0,09	0,75±0,08	0,62±0,05
DOPAC	0,12±0,02	0,12±0,03	0,12±0,02	0,12±0,03
5-НТ	3,71±0,33	4,94±0,21*	5,54±0,77*	3,83±0,43
5-Н1АА	20,49±2,10	23,20±1,59	23,90±3,28	20,79±2,35
Гипоталамус				
NA	4,78±0,25	6,03±1,54	6,32±0,15**	4,67±0,38
МНРГ	0,23±0,08	0,43±0,25	0,23±0,02	0,27±0,08
DA	2,68±0,15	2,12±0,28	1,84±0,11**	2,64±0,21
DOPAC	0,58±0,04	0,40±0,06*	0,34±0,02**	0,54±0,05
5-НТ	5,38±0,22	4,72±0,44	5,06±0,37	5,23±0,44
5-Н1АА	5,82±0,34	4,48±0,60	4,47±0,33*	5,58±0,47

Примечания: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий относительно группы «Контроль»; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, достоверность различий относительно группы «ВН».

Notes: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, significant differences relative to the "Control" group; #, ## — $p < 0,05$, $p < 0,01$, significant differences relative to the "VPA" group.

веденческих показателей [7], тогда как терапия BDNF способствует нормализации метаболических процессов: усиливает расход энергии, нормализует уровень глюкозы, снижает жировую инфильтрацию печени и подавляет воспалительные процессы в гипоталамусе и жировой ткани [8]. BDNF действует на нейроны гипоталамуса, модулируя активность нейропептида Y и проопиомеланокортина, а также нейротрансмиттеров 5-НТ и DA, которые участвуют в контроле аппетита и мотивации к пище [9]. Показано, что миметик BDNF 7,8-дигидроксифлавонон активирует митохондриальное дыхание в мышцах и повышает общий расход энергии, тем самым сдерживая набор массы тела и частично устраняя метаболические нарушения при ожирении [10]. Выявленный эффект ГСБ-106 *per se* на прирост массы тела может быть связан со снижением уровня стресса: повышением уровня лептина [11] или снижением уровня кортизола [12].

Пренатальное введение ВН приводило к замедлению формирования позно-тонического и вестибулярного рефлексов у самцов и самок крыс, что согласуется с литературными данными [13, 14]. ГСБ-106 корректировал нарушения, вызванные ВН, в тесте «Отрицательный геотаксис», но был недостаточно эффективен в тесте «Переворот на плоскости». Возможно, наблюдаемый эффект связан с тем, что вестибулярные реакции опираются на сравнительно пластичные мозжечковые и стволовые системы, где активация BDNF/TrkB-сигналинга способствует быстрой компенсации — восстановлению астроцитов и баланса ГАМК-эргических популяций [15], в то время как двигательные рефлексы могут зависеть от правильного морфологического развития нейронов, которое нарушается при пренатальном введении ВН, и труднее поддаются быстрой коррекции [13].

У самцов крыс введение ВН сопровождалось повышением NA и снижением DA в гипоталамусе и уменьшением концентрации МНРГ в прилежащем ядре, а у самок — повышением NA и DOPAC во фронтальной коре, увеличением содержания NA в прилежащем ядре и снижением DOPAC в гипоталамусе. ГСБ-106 повышал содержание МНРГ в прилежащем ядре, уменьшал уровень DOPAC в гипоталамусе и DA во фронтальной коре у самцов крыс с моделью РАС. На фоне ГСБ-106 у самок крыс с экспериментальным РАС отмечалось снижение NA, DOPAC и DOPAC/DA во фронтальной коре и DOPAC и DA в гипоталамусе. ГСБ-106 *per se* повышал уровень МНРГ в гиппокампе, DOPAC в прилежащем ядре и снижал DOPAC в гипоталамусе у самцов крыс, а у самок крыс вызывал повышение NA в прилежащем ядре, что согласуется с ранее проведенным исследованием [16].

У пациентов с РАС наблюдаются изменения в системе катехоламинов, включая как повышение, так и снижение уровней NA и DA в зависимости от подтипа расстройства и индивидуальных особенностей пациентов [17, 18]. Подобная дисрегуляция наблюдается и на животной модели РАС, вызванной введением ВН [2]. ГСБ-106 скорректировал содержание катехоламинов в отдельных структурах мозга. Наибольшее влияние ВН и ГСБ-106 наблюдалось в норадренергической системе у самок крыс, что может объясняться тем, что норадренергическая система самок более «чувствительна» к входящим воздействиям, и внешнее вмешательство может вызывать более яркое стимулирующее воздействие, чем у самцов. Так, нейроны голубого пятна у самок демонстрируют большую дендритную сложность, повышенный объем дендритов и более высокую возбудимость, хотя общее число NA-клеток может быть меньше, чем у самцов [19].

Пренатальное введение ВН повышало уровень 5-НТ и снижало содержание 5-Н1АА в прилежащем ядре и увеличивало оборот 5-Н1АА/5-НТ во фронтальной коре у самцов крыс, а у самок повышало содержание 5-НТ и 5-Н1АА во фронтальной коре и 5-НТ в гиппокампе, что корректировалось введением ГСБ-106. У пациентов с РАС отмечается гиперсеротонемия и дисрегуляция серотонинергической передачи в ЦНС, что связывают с изменением активности транспортера серотонина — SERT и нарушением баланса между 5-НТ и его метаболитом 5-Н1АА [2]. В экспериментальной модели РАС, индуцированной ВН, подобные нарушения воспроизводятся как на уровне поведения, так и нейробиологии [2]. Снижение 5-НТ и его метаболита 5-Н1АА под действием ГСБ-106 у крыс с моделью РАС может быть обусловлено активацией TrkB, регулирующей экспрессию и чувствительность серотониновых рецепторов [20] или SERT и усилением его обратного захвата [21]. Похожий эффект наблюдался при применении агониста рецептора TrkB 7,8-дигидроксифлавонона, который при хроническом введении в течение 14 дней приводил к снижению 5-НТ и 5-Н1АА в мозге мышей [22].

Заключение / Conclusion

Согласно полученным данным, дипептидный миметик BDNF (соединение ГСБ-106) в дозе 0,1 мг/кг оказывает положительное влияние на формирование сенсомоторных рефлексов у крыс Вистар с экспериментальным РАС, вызванным пренатальным введением ВН. При этом ГСБ-106 снижает уровень серотонина и его метаболита, что указывает на его потенциальную эффективность в коррекции гиперсеротонемии, характерной для 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 в рамках госзадания по теме FGFG-2025-0009.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts 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 work was carried out within the state assignment, theme No. FGFG-2025-0009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Савинкова Елена Владимировна — м. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: savinkova_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7876-5977>

РИНЦ SPIN-код: 8206-4308

Elena V. Savinkova — Junior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: savinkova_ev@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7876-5977>

RSCI SPIN code: 8206-4308

Капица Инга Геннадиевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: kapica_ig@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

РИНЦ SPIN-код: 7339-8634

Inga G. Kapitsa — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders, Department of Neuropsychopharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: kapica_ig@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

RSCI SPIN code: 7339-8634

Кудрин Владимир Сергеевич — к. м. н., заведующий лабораторией нейрохимической фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0321-5125>

РИНЦ SPIN-код: 3986-3262

Vladimir S. Kudrin — PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurochemical Pharmacology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0321-5125>

RSCI SPIN code: 3986-3262

Наркевич Виктор Борисович — к. м. н., с. н. с. группы нейрохимических исследований лаборатории нейрофизиологии и нейрохимии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
РИНЦ SPIN-код: 8025-3548

Victor B. Narkevich — PhD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist of Neurochemical Research Group, Laboratory of Neurophysiology and Neurochemistry, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
RSCI SPIN code: 8025-3548

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории фармакологии психических заболеваний и отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders and Neuropsychopharmacology Department, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN-code: 5766-3452

Список литературы / References

- Micai M, Fatta LM, Gila L, et al. Prevalence of co-occurring conditions in children and adults with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023 Dec;155:105436. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105436.
- Kuo HY, Liu FC. Pathophysiological Studies of Monoaminergic Neurotransmission Systems in Valproic Acid-Induced Model of Autism Spectrum Disorder. *Biomedicines.* 2022 Feb 27;10(3):560. doi: 10.3390/biomedicines10030560.
- Zarate-Lopez D, Torres-Chávez AL, Gálvez-Contreras AY, Gonzalez-Perez O. Three Decades of Valproate: A Current Model for Studying Autism Spectrum Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2024;22(2):260-289. doi: 10.2174/1570159X22666231003121513.
- Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Тарасюк А.В., и др. Димерный дипептидный миметик 4-й петли BDNF, потенциальный антидепрессант с новым механизмом действия. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2024;(4):3-16. [Gudasheva TA, Povarnina PYu, Tarasiuk AV, et al. Dimeric dipeptide mimetics of BDNF loop 4 are potential antidepressants with novel mechanisms of action. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2024;(4):3-16. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-4-3-16. EDN: KGXWCF.
- Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol.* 1996 Jun 24;370(2):247-61. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960624)370:2<247::AID-CNE8>3.0.CO;2-2.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012 (In Russ.)].
- Voigt MW, Schepers J, Haas J, von Bohlen Und Halbach O. Reduced Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Affect Body Weight, Brain Weight and Behavior. *Biology (Basel).* 2024 Feb 29;13(3):159. doi: 10.3390/biology13030159.
- McMurphy T, Huang W, Liu X, et al. Hypothalamic gene transfer of BDNF promotes healthy aging in mice. *Aging Cell.* 2019 Apr;18(2):e12846. doi: 10.1111/ace1.12846.
- Vanevski F, Xu B. Molecular and neural bases underlying roles of BDNF in the control of body weight. *Front Neurosci.* 2013 Mar 21;7:37. doi: 10.3389/fnins.2013.00037.
- Wood J, Tse MCL, Yang X, et al. BDNF mimetic alleviates body weight gain in obese mice by enhancing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Metabolism.* 2018 Oct;87:113-122. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.007.
- Bouillon-Minois JB, Trousselard M, Thivel D, et al. Leptin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Sep 24;13(10):3350. doi: 10.3390/nu13103350.
- Kuti D, Winkler Z, Horváth K, et al. The metabolic stress response: Adaptation to acute-, repeated- and chronic challenges in mice. *iScience.* 2022 Jun 30;25(8):104693. doi: 10.1016/j.isci.2022.104693.
- Mihalj D, Laszlo K, Havranek T, et al. Prenatal Valproate Exposure Affects Cortical Neurite Branching, GABAergic Markers, Motor Reflexes and Ultrasonic Vocalizations in the Male Rat Pups. *J Neurochem.* 2025 Aug;169(8):e70184. doi: 10.1111/jnc.70184.
- Schwinge GB, Fontes-Dutra M, Ramos B, et al. Preventive effects of resveratrol against early-life impairments in the animal model of autism induced by valproic acid. *IBRO Neurosci Rep.* 2023 Sep 23;15:242-251. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.09.008.
- Mao D, He Z, Xuan W, et al. Effect and mechanism of BDNF/TrkB signaling on vestibular compensation. *Bioengineered.* 2021 Dec;12(2):11823-11836. doi: 10.1080/21655979.2021.1997565.
- Кудрин В.С., Клодт П.М., Наркевич В.Б., и др. Поведенческие и нейрохимические аспекты антидепрессивного действия ГСБ-106 — дипептидного фрагмента нейротрофического фактора мозга (BDNF). *Экспериментальная и Клиническая Фармакология.* 2012;75(10):3-7. [Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB, et al. Behavioral and neurochemical aspects of the antidepressive action of GSB-106 dipeptide BDNF fragment. *Experimental and clinical pharmacology.* 2012;75(10):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-10-3-7.
- Blum K, Bowirrat A, Sunder K, et al. Dopamine Dysregulation in Reward and Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci.* 2024 Jul 22;14(7):733. doi: 10.3390/brainsci14070733.
- Beversdorf DQ. The Role of the Noradrenergic System in Autism Spectrum Disorders, Implications for Treatment. *Semin Pediatr Neurol.* 2020 Oct;35:100834. doi: 10.1016/j.spen.2020.100834.
- Mariscal P, Bravo L, Llorca-Torrallba M, et al. Sexual differences in locus coeruleus neurons and related behavior in C57BL/6J mice. *Biol Sex Differ.* 2023;14(1):64. doi:10.1186/s13293-023-00550-7.
- Burke TF, Advani T, Adachi M, et al. Sensitivity of hippocampal 5-HT1A receptors to mild stress in BDNF-deficient mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Apr;16(3):631-45. doi: 10.1017/S1461145712000466.
- Chang WH, Lee IH, Chi MH, et al. Prefrontal cortex modulates the correlations between brain-derived neurotrophic factor level, serotonin, and the autonomic nervous system. *Sci Rep.* 2018 Feb 7;8(1):2558. doi: 10.1038/s41598-018-20923-y.
- Sinyakova NA, Bazhenova EY, Bazovkina DV, et al. Effects of the TrkB Receptor Agonist 7,8-Dihydroxyflavone on the Serotonin System and the Genes Encoding BDNF, TrkB, and Bax in the Mouse Brain. *Neurosci Behav Physiol.* 2019;49(6):672-678. doi:10.1007/s11055-019-00786-0.