



Влияние фабомотизола на особенности поведения крыс Вистар с моделью расстройства аутистического спектра, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты, в пубертатный период

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

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

Аннотация

Одной из релевантных экспериментальных моделей расстройства аутистического спектра (РАС) является модель, индуцированная введением пропионовой кислоты (ППК), которая воспроизводит ключевые поведенческие и нейробиологические нарушения заболевания, что делает её перспективной для поиска новых терапевтических средств. Целью исследования было изучение влияния фабомотизола на симптомы РАС, вызванные пренатальным введением пропионовой кислоты, у крыс Вистар в пубертатном периоде. Модель РАС индуцировали введением ППК (500 мг/кг подкожно) самкам крыс на 12–16 дни гестации. Полученному потомству (самцы) с 6 по 70 постнатальный день перорально вводили фабомотизол в дозе 10 мг/кг. Поведение животных оценивали с помощью тестов, направленных на анализ двигательной и исследовательской активности, тревожности, уровня стереотипии, социального поведения и когнитивных функций. У самцов крыс с моделью РАС, вызванной пренатальным введением ППК, выявлено снижение исследовательской активности, повышение тревожности, стереотипных проявлений, агрессии, снижение социальной общительности и когнитивных функций. Фабомотизол в дозе 10 мг/кг корректировал поведенческие нарушения у самцов крыс с моделью РАС, что выразилось в повышении локомоторной и исследовательской активности, уменьшении стереотипии, агрессивности и тревожности, улучшении социальных и когнитивных функций. Полученные данные обосновывают перспективность разработки фабомотизола в качестве средства терапии РАС.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; РАС; пропионовая кислота; ППК; фабомотизол; сигма-1 рецептор; S1R

Для цитирования:

Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А. Влияние фабомотизола на особенности поведения крыс Вистар с моделью расстройства аутистического спектра, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты, в пубертатный период. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):86–94. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-86-95>. EDN: NIPPTI

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

Effect of fabomotizole on behavioral features in Wistar rats with an autism spectrum disorder model induced by prenatal administration of propionic acid during the pubertal period

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

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

Abstract

One of the relevant experimental models of autism spectrum disorder (ASD) is the model induced by the administration of propionic acid (PPA), which replicates key behavioral and neurobiological impairments of the disorder, making it promising for the search of new therapeutic agents. The aim of the study was to investigate the effect of fabomotizole on ASD symptoms induced by prenatal administration of propionic acid in Wistar rats during the pubertal period. The ASD model was induced by administering PPA (500 mg/kg subcutaneously) to female rats on days 12–16 of gestation. The resulting offspring (males) received fabomotizole orally at a dose of 10 mg/kg from postnatal day 6 to day 70. Animal behavior was assessed using tests designed to analyze motor and exploratory activity, anxiety, levels of stereotypy, social behavior, and cognitive functions. In male rats with the ASD model induced by prenatal PPA administration, a decrease in exploratory activity, an increase in anxiety, stereotypical manifestations, aggression, reduced social affinity, and impaired cognitive functions were revealed. Fabomotizole at a dose of 10 mg/kg corrected behavioral impairments in male rats with the ASD model, manifested as increased locomotor and exploratory activity, reduced stereotypy, aggressiveness, and anxiety, and improved social and cognitive functions. The obtained data substantiate the promise of developing fabomotizole as a therapeutic agent for ASD.

Keywords: autism spectrum disorders; ASD; propionic acid; PPA; fabomotizole; sigma-1 receptor; S1R

For citations:

Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA. Effect of fabomotizole on behavioral features in Wistar rats with an autism spectrum disorder model induced by prenatal administration of propionic acid during the pubertal period. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):86–95. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-86-95>. EDN: NIPPTI

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

Введение / Introduction

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой гетерогенную группу нарушений нейроразвития, характеризующуюся стойкими дефицитами в социальном взаимодействии, коммуникации, наличием стереотипного поведения и ограниченного круга интересов. Одним из направлений современных исследований РАС является изучение роли микробиоты и её метаболитов в развитии нейроповеденческих фенотипов, ассоциированных с РАС, и в этой связи интерес представляет экспериментальная модель заболевания, индуцированная введением пропионовой кислоты (ППК) грызунам [1].

Модель, основанная на введении ППК грызунам, используется как воспроизводимый инструмент для изучения аутистоподобного поведения и сопровождающихся нейробиологических нарушений. У животных, получавших ППК, наблюдаются нарушения социальной интеракции, повышенная тревожность, стереотипии, а также молекулярные и структурные изменения в мозге, соответствующие фенотипу РАС [2, 3]. Избыточное накопление ППК индуцирует повышение проницаемости ГЭБ и кишечного барьера, нарушает экспрессию плотных контактных белков и активирует воспалительные каскады с участием цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 [4, 5], вызывает индукцию митохондриальной дисфункции, увеличивает продукцию активных форм кислорода, вызывает истощение внутриклеточного глутатиона и нарушает энергетический метаболизм, включая окислительное фосфорилирование и эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, вовлечённых в нейроразвитие [4, 6], а также индуцирует активацию микроглии, сопровождающуюся повышением уровня внутриклеточного кальция [5]. Важным звеном патогенеза РАС также является нарушение баланса нейромедиаторных систем, в частности глутамат- и ГАМК-ергической передачи. ППК усиливает эксайтотоксичность, ассоциированную с избытком глутамата и активацией NMDA-рецепторов, что сопровождается нарушением кальциевого гомеостаза и апоптозом нейронов. Одновременно наблюдается снижение уровня ГАМК и экспрессии ГАМК-синтезирующих ферментов, что приводит к дисбалансу тормозной и возбуждающей нейротрансмиссии, типичному для РАС [7].

В качестве потенциальной мишени средств для лечения РАС можно рассматривать шаперон сигма-1 (S1R) — внутриклеточный шаперон, локализованный в митохондриально-эндоплазматическом интерфейсе, участвующий в регуляции кальциевого гомеостаза, антиоксидантной защиты, нейропластичности и глиальной активности [8].

Одним из препаратов, обладающих средством к рецепторным сайтам S1R и проявляющего свойства агониста в отношении этого шаперона, является фабомотизол (5-этокси-2-[2-(морфолино)этилтио]-

бензимидазола дигидрохлорид), который также взаимодействует с регуляторными центрами NAD(P)H-хинонредуктазы 2 (NQO2), моноаминоксидазы А (MAO-A) и мелатонинового рецептора первого типа (MT1), что обуславливает его анксиолитические, нейропротективные, противовоспалительные, антиоксидантные и модулирующие нейротрансмиссию свойства [9].

Ранее нами было показано, что фабомотизол уменьшает аутичноподобные проявления у крыс с моделью РАС, вызванной пренатальным введением ППК, на ранних этапах их постнатального развития [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фабомотизола на симптомы РАС, вызванные пренатальным введением пропионовой кислоты, у крыс Вистар в пубертатном периоде.

Материалы и методы / Materials and methods

В работе использованы самцы крыс линии Вистар, родительское поколение которых было получено из филиала «Столбовая» ФГБУН «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 в соответствии с положениями, представленными 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 комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 05 от 05 марта 2024 г).

Моделирование РАС проводили путём подкожного введения пропионата натрия (ППК) (P1880, Sigma-Aldrich Company), растворённого в 0,1 М фосфатно-солевом буфере (PBS), в дозе 500 мг/кг (250 мг/мл, рН 7,4) на 12–16 дни гестации самок крыс Вистар [11]. Беременным самкам, потомство которых в дальнейшем составило контрольную группу, в том же объёме и режиме вводили раствор фосфатно-солевой буфер (PBS). Потомство, пренатально получавшее ППК, было случайным образом разделено на две группы: ППК и ППК+фабомотизол. Фабомотизол (субстанция, серия 0804001р) вводили крысам в дозе 10 мг/кг перорально, начиная с шестого постнатального дня (P6) и на протяжении всего эксперимента. Контрольная группа крыс с P6 перорально получала дистиллированную воду. Оценку поведения крыс проводили с P24 по P70. Число животных в группах указано в таблицах.

Оценку ориентировочно-исследовательской и локомоторной активности, а также степень тревож-

ности проводили в тесте «Открытое поле» (ОП). В течение 3 минут в тестовой установке (TS0501-R, НПК «Открытая Наука», Россия) регистрируют горизонтальную двигательную активность крыс на периферии, в средней части поля и центральном секторе, вертикальную двигательную активность (стойки) и число обследованных отверстий (заглядывания в норки) [12].

Оценку уровня тревожности крыс проводили с использованием теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Крысу помещают в ярко освещённый центральный отсек установки (TS0502-R3 НПК «Открытая Наука», Россия) и регистрируют в течение 5 минут число заходов в светлые и тёмные рукава, продолжительность нахождения в них и число эпизодов груминга [12].

Оценку исследовательской активности и тревожности проводили и в условиях «Норкового теста», установка для которого выполнена в виде квадратной арены со стороной 50 см с полом, разделённым на 9 равных секторов с 13 отверстиями («норками») диаметром 3 см, где 1, 2, 3, 4 — угловые, 5, 6, 7, 8 — пристеночные и 9, 10, 11, 12, 13 — центральные «норки». В течение 6 минут теста регистрируют число посещённых крысой секторов установки и число заглядываний в «норки» [13].

Оценку стереотипного поведения проводили с использованием теста «Автогруминг». Крысу помещают в клетку аналогичную «домашней», но без опилок, и в течение 10 мин регистрируют число и продолжительность эпизодов груминга.

Оценку коммуникативного и агрессивного поведения проводили в тесте «Парное взаимодействие». Двух крыс близких по массе тела, из одной группы, но ранее незнакомых, помещают в установку, представляющую собой прямоугольную арену со сторонами 75 см и 41 см с непрозрачными чёрными стенками высотой 30 см, и в течение 10 минут регистрируют число эпизодов коммуникативного (подходы, обнюхивание роstralной части тела, обнюхивание ануса, аллогруминг) и агрессивного поведения (хватание, покусывание, преследование, оборонительную стойку, доминирование) [14].

Изучение социального поведения крыс проводили в условиях «Трёхкамерного социального теста», установка для которого представляет собой акриловую камеру (60×25×30 см), разделённую на три равных отсека прозрачными перегородками с дверцами. Тестируемую крысу помещают на 10 минут в центральный отсек установки и позволяют свободно перемещаться по ней (период адаптации), затем животное блокируют в центральном отсеке, а в крайних размещают объекты: по цилиндру со стенками из металлической сетки (11 см в высоту и 9 см в диаметре), в один из которых помещают незнакомую крысу того же пола и возраста, что и тестируемое животное, а в другой — новый несоциальный объект или оставляют пустым.

Тестирование проводят в течение 10 минут, регистрируя продолжительность нахождения крысы в отсеке с социально значимым или незначимым объектами; продолжительность «контакта» с социальным объектом (подход тестируемой крысы на 1 см и ближе); число заходов в отсеки и число «контактных» подходов к социально значимому объекту. Если время, проведённое в отсеках с разными по социальной значимости объектами, статистически не отличается, или время, проведённое в отсеке с несоциальным объектом, больше, чем в отсеке с социальным объектом, — регистрируется утрата общительности, характерная для PAC [15]. По полученным показателям вычисляют коэффициент предпочтения социального объекта по формуле: $K = TCO / (THCO + TCO)$, где THCO и TCO, — время нахождения крысы в отсеке с несоциальным объектом и социальным объектом соответственно.

Для оценки кратковременной (рабочей) памяти, а также выраженности стереотипного поведения крыс использовали тест «Спонтанное чередование рукавов», который проводили в установке «Y-лабиринт», представляющую собой арену, состоящую из трёх равных рукавов (А, Б, С), расположенными друг от друга под углом 120° (TS1301-R, НПК «Открытая Наука», Россия). Крысу помещают в центр лабиринта и в течение 5 минут регистрируют число заходов в рукава и последовательность их посещения, вычлняя триплеты — любое последовательное посещение трёх разных рукавов (АВС, БСА, САБ, БАС, АСБ, СБА), эффективность патрулирования (ЭфП) в процентах, которую вычисляли по формуле:

$$\text{ЭфП} = N_{\text{Тр}} / N_{\text{общ}} - 2 \times 100,$$

где $N_{\text{Тр}}$ — число триплетов; $N_{\text{общ}}$ — число визитов в рукава. Долю возвратов в ранее посещённые рукава выражали в процентах в виде отношения числа повторных заходов в рукава к общему числу посещённых рукавов $\times 100\%$.

Для оценки когнитивных функций у крыс использовали тест «Распознавание нового объекта» [12], который проводили в установке «Закрытый крестообразный лабиринт» (TS0605, НПК «Открытая Наука», Россия) в два этапа. В первый день в каждый из рукавов лабиринта помещали одинаковые объекты (I) и позволяли крысе обследовать установку в свободном режиме. Во второй день объекты первого типа (I) в двух рукавах менялись на новые одинаковые объекты (II), при этом расположение «новых» и «старых» объектов варьировали между животными для исключения влияния пространственного предпочтения. В течение 3 мин проводили регистрацию поведения крыс и оценивали предпочтение нового объекта (ПНО) в процентах по формуле:

$$\text{ПНО} = N_{\text{НО}} / N_{\text{общ}} - 2 \times 100,$$

где $N_{\text{НО}}$ — число заходов в рукава с «новым» объектом; $N_{\text{общ}}$ — число визитов в рукава.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «GraphPad Prism V. 8.4.3» для Windows (GraphPad, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. При наличии нормального распределения в группах и межгруппового равенства дисперсий для дальнейшей статистической обработки использовали дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Даннета, при их отсутствии — критерий Краскела–Уоллиса с последующей обработкой данных методом множественных сравнений по Данну. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (Mean±SEM). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Двигательную активность, ориентировочно-исследовательское поведение и тревожность крыс пубертатного возраста с моделью РАС оценивали в тестах «ОП», «Норковый тест» и «ПКЛ». У крыс группы «ППК» в условиях теста «ОП» отмечалось снижение ориентировочно-исследовательской активности, выразившееся в уменьшении в 2,9 раза числа вертикальных стоек и в 8,5 раза заглядываний в норки, и повышение уровня тревожности, что проявилось в уменьшении в 2,3 раза числа визитов в прецентральную и центральную зону установки, при отсутствии различий по показателю горизонтальной двигательной активности по сравнению с крысами контрольной группы (табл. 1).

Сходные изменения исследовательской активности были отмечены в «Норковом тесте» у крыс группы «ППК», что выразилось в уменьшении в 1,8 раза числа заглядываний во все норки установки по сравнению с показателем группы «Контроль», при этом число заглядываний в центральные норки было в 4,8 раза меньше, что свидетельствует о повышении уровня тревожности (табл. 2).

Повышение уровня тревожности у крыс, пренатально получавших ППК, отмечено и в тесте «ПКЛ», что проявилось в уменьшении в 2,1 раза ($p < 0,05$) длительности их пребывания в открытых рукавах (табл. 3). При этом у крыс группы «ППК» наблюдали увеличение в 1,6 раза числа эпизодов груминга и в 2,7 раза ($p < 0,05$) его продолжительности по сравнению с показателями животных группы «Контроль», что может свидетельствовать о проявлении стереотипии.

Фабомотизол вызывал усиление ориентировочно-исследовательской активности и уменьшение тревожности у крыс с моделью РАС в условиях теста «ОП», что выразилось в значимом увеличении в 2,3 и 4,5 раз числа вертикальных стоек и заглядываний в норки соответственно, и в 4,2 раза числа заходов в прецентральную и центральную зоны по сравнению с группой «ППК» (табл. 1).

Корректирующее влияние фабомотизола на исследовательское поведение крыс с моделью РАС отмечено и в «Норковом тесте»: общее число заглядываний в норки возросло в 3,6 раза, а число вертикальных стоек — в 1,5 раза, при этом в 1,5 раза выросла двигательная активность по сравнению с группой «ППК». На фоне фабомотизола в 16,0 раз возросло число заглядываний в центральные норки установки по сравнению с группой крыс группы «ППК», что также свидетельствует о снижении тревожности (табл. 2).

В тесте ПКЛ фабомотизол также снизил уровень тревожности у крыс с моделью РАС, что выразилось в увеличении в 2,1 раза длительности нахождения в открытых рукавах и в 1,7 раза числа заходов в них, и уменьшил проявления стереотипии, что проявилось в снижении в 2,5 и 6,0 раз числа и длительности эпизодов груминга соответственно по сравнению с крысами группы «ППК» (табл. 3).

Увеличение стереотипных проявлений у крыс, пренатально получавших ППК, также отмечали и в других тестах. Так, в тесте «Спонтанное чередование рукавов» у крыс группы «ППК» отмечалось превышение в 2,1 раза доли возвратов в только что

Таблица 1

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС на P24 в тесте «Открытое поле», (Mean ± SEM)

Table 1

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model on postnatal day 24 in the “Open field test” (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 10	ППК, n = 8	ППК + Фабомотизол, n = 13
Число перемещений на периферии, ед.	45,4±4,6	40,0 ±6,5	45,9±2,5
Число переходов в прецентральную и центральную зону, ед.	6,91±1,5	3,00±1,0*	12,68±1,5*, ###
Число вертикальных стоек, ед.	7,9±1,6	2,7±0,6**	6,2±1,0#
Число заглядываний в норки, ед.	4,2±0,9	0,5±0,3***	2,3±0,4*, ##

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».
Notes: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the «PPA» group.

Таблица 2

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в «Норковом тесте» на P41 (Mean ± SEM)

Table 2

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the “Hole-board test” on postnatal day 41 (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 13	ППК, n = 14	ППК + Фабомотизол, n = 19
Заглядывания в норки, ед.	13,5±1,1	7,7±2,0*	27,4±1,6***, ###
Заглядывания в центральные норки, ед.	5,2±0,6	1,1±0,5***	17,2±0,8***, ###
Число перемещений, ед.	30,0±3,2	34,0±5,9	51,7±2,0***, ###
Число вертикальных стоек, ед.	7,1±2,4	4,8±1,6	7,2±1,1##

Примечания: *, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК».
Notes: *, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; ### — $p < 0,001$ compared to the «PPA» group.

Таблица 3

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на P26 (Mean ± SEM)

Table 3

Effect of Fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the “Elevated plus maze test” on postnatal day 26 (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 10	ППК, n = 14	ППК + Фабомотизол, n = 20
Длительность нахождения в ОР, с	128,7±29,8	60,6±16,2*	127,2±10,3###
Число визитов в ОР, ед.	4,1±0,8	3,5±0,5	6,0±0,4*, ###
Общее число перемещений, ед.	8,0±1,5	8,4±1,2	11,3±0,8*, #
Число эпизодов груминга, ед.	1,8±0,4	2,9±0,5	1,2±0,2##
Длительность груминга, с	8,0±2,0	21,6±4,5*	3,6±0,9*, ###

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль». #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК». ОР — открытый рукав.
Notes: * — $p < 0,05$ compared to the “Control” group. #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the «PPA» group. ОР — open sleeve.

покинутый рукав, наряду с незначимым повышением в 1,6 раза длительности груминга (табл. 4), а в тесте «Автогруминг» число эпизодов и длительность груминга возросло в 1,6 и 5,3 раз соответственно по сравнению с контрольными показателями (рис. 1).

Фабомотизол уменьшил выраженность стереотипных проявлений у крыс с моделью РАС, что выразилось в снижении в 6,7 раза доли возвратов в только что посещённый рукав У-лабиринта и в уменьшении в 3,0 раза длительности эпизодов груминга в тесте «Спонтанное чередование рукавов» (табл. 4), а также в снижении в 1,7 в 6,9 раз числа эпизодов груминга и его длительности в тесте «Автогруминг» по сравнению с показателями крыс, пренатально получавших ППК без терапии (рис. 1).

Кроме того, в тесте «Спонтанное чередование рукавов» у крыс группы «ППК» отмечалось снижение двигательной активности и когнитивных функций. Так, крысы данной группы в 1,9 и 3,9 раза меньше совершали визитов в рукава лабиринта и их правильно чередовали соответственно, что выразилось в снижении эффективности патрулирования на 32,2 %

по сравнению с крысами группы «Контроль» (см. табл. 4).

Фабомотизол оказал корригирующее действие на двигательную активность и когнитивные функции крыс с моделью РАС, что проявилось в росте в 1,7 раза числа визитов в рукава лабиринта и в 4,4 раза числа триплетов, а также в повышении на 44,6 % эффективности патрулирования по сравнению с показателями крыс группы «ППК» (см. табл. 4).

Нарушение когнитивных функций у крыс с моделью РАС выявлено и в тесте «Распознавание нового объекта». У крыс группы «ППК» отмечался дефицит рабочей памяти, выражающийся в снижении в 1,4 и 2,5 раз предпочтения новых объектов, оцениваемого как по числу визитов в рукава с ними, так и по длительности нахождения в этих рукавах по сравнению с данными крыс группы «Контроль» (рис. 2). На фоне фабомотизола у крыс с моделью РАС предпочтение нового объекта знакомому было в 1,84 и 4,9 раз больше соответственно по числу заходов в рукава с ними и по длительности пребывания в этих рукавах, чем у крыс группы «ППК». Причём двигательная активности

Влияние фабототизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Спонтанное чередование рукавов» в У-лабиринте на P34 (Mean ± SEM)

Table 4

Effect of aabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the "Spontaneous alternation test" in the Y-Maze on postnatal day 34 (Mean ± SEM)

Регистрируемые показатели	Группа, число крыс (n)		
	Контроль, n = 13	ППК, n = 14	ППК + Фабототизол, n = 20
Число триплетов	9,1±0,8	2,4±0,8***	10,5±0,8###
Число визитов в рукава, ед.	19,5±1,0	10,5±1,7***	18,1±0,8###
Эффективность патрулирования, %	52,2±4,6	20,0±5,1***	64,6±3,3*, ###
Доля возвратов, %	10,5±1,6	22,0±3,4**	3,3±1,0***, ###
Длительность груминга, с.	8,0±1,2	12,9±3,5	4,4±0,7**, #

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».

Notes: *, **, *** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "Control" group; #, ##, ### — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the «PPA» group.

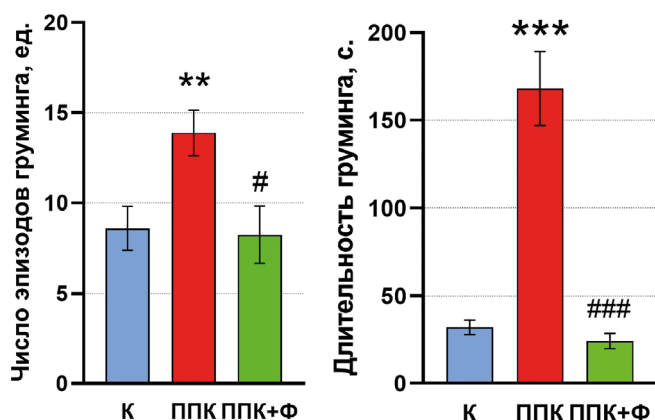


Рис. 1. Влияние фабототизола на стереотипию у крыс с моделью РАС в тесте «Автогруминг» на 54-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean ± SEM

Fig. 1. Effect of fabomotizole on stereotypy in rats with an ASD model in the "Self-grooming test" on postnatal day 54. Data are presented as Mean ± SEM

Примечания: **, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ### — $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».

Notes: **, *** — $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "Control" group; #, ### — $p < 0.05$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "PPA" group.

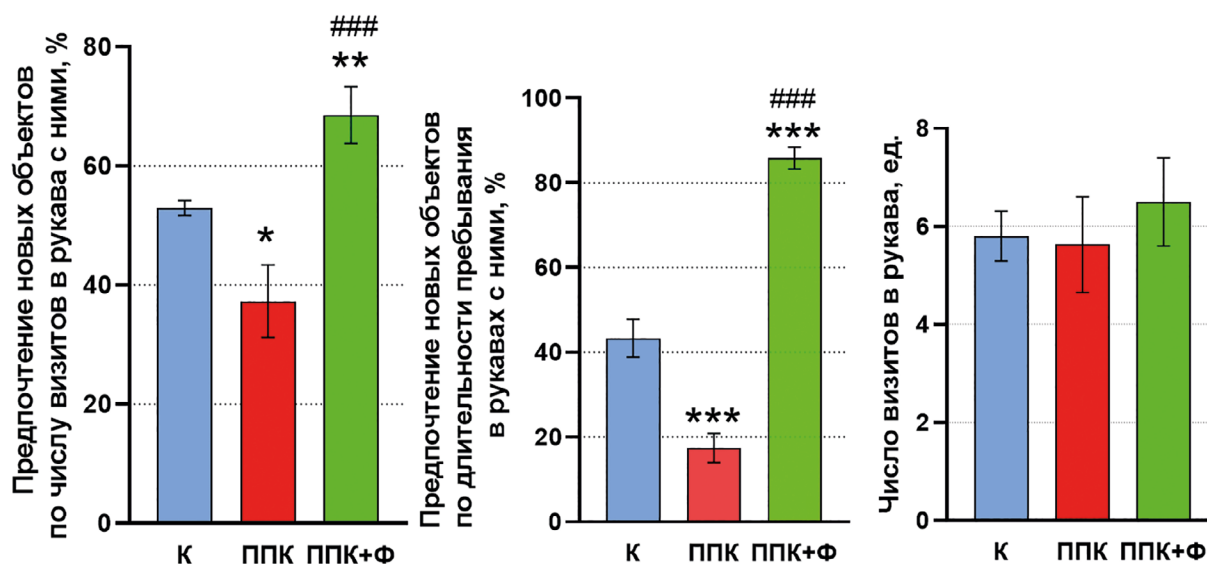


Рис. 2. Влияние фабототизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Распознавание нового объекта» на 70-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean ± SEM

Fig. 2. Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the "Novel object recognition test" on postnatal day 70. Data are presented as Mean ± SEM

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК».

Notes: *, **, *** — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the "Control" group; ### — $p < 0.001$ compared to the "PPA" group.

крыс всех групп, регистрируемая по числу визитов в рукава лабиринта, не отличалась (рис. 2).

Пренатальное введение ППК крысам Вистар вызывало нарушения социального поведения. Так, у крыс с моделью РАС без лечения в 20,7 раза чаще наблюдались агрессивные проявления и в 3,5 раза реже — коммуникативные в условиях «Парного теста» (рис. 3).

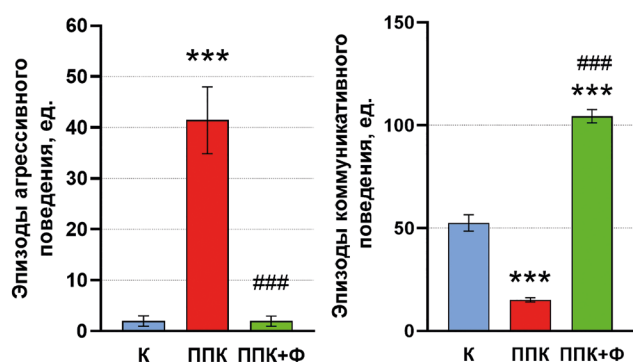


Рис. 3. Влияние фабототизола на социальное поведение крыс с моделью РАС в «Парном тесте» на 38-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean±SEM

Fig. 3. Effect of fabomotizole on social behavior of rats with an ASD model in the "Paired test" on postnatal day 38. Data are presented as Mean±SEM

Примечания: *** — $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль»; ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК».

Notes: *** — $p < 0.001$ compared to the "Control" group; ### — $p < 0.001$ compared to the "PPA" group.

В «Трёхкамерном социальном тесте» длительность нахождения крыс группы «ППК» в отсеке с социальным объектом в сравнении с отсеком, не содержащим его, была в 2 раза меньше, в результате чего коэффициент предпочтения социального объекта был на 38,3 % меньше, чем у крыс группы «Контроль», при этом число контактных (на расстоянии меньше 1 см) подходов к цилиндру с незнакомой крысой и длительность нахождения рядом с ним были соответственно в 1,9 и в 5,2 раза меньше (табл. 5).

Отмеченные особенности поведения крыс с моделью РАС указывают на дефицит социальной общительности и коммуникативные нарушения.

Фабототизол повысил длительность нахождения крыс с моделью РАС в отсеке с социальным объектом в сравнении с отсеком без него, увеличив в 2,3 раза коэффициент предпочтения социального объекта, а также в 1,9 и 4,5 раз число и длительность контактных подходов к социального объекту соответственно в тесте «Трёхкамерный социальный тест» по сравнению с показателями крыс группы «ППК» (табл. 5). Также соединение полностью купировало агрессивное поведение крыс с моделью РАС и повысило в 4,9 раза уровень коммуникативного поведения относительно показателей крыс группы «ППК». Причём уровень коммуникативного поведения крыс с моделью РАС, получавших фабототизол, превосходил показатель крыс группы «Контроль» (рис. 3).

Таблица 5

Влияние фабототизола на поведение крыс с моделью РАС в «Трёхкамерном социальном тесте» на P61 (Mean±SEM)

Table 5

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with an ASD model in the "Three-chamber sociability test" on postnatal day 61 (Mean±SEM)

Регистрируемые показатели		Группа, число крыс (n)		
		Контроль, n = 10	ППК, n = 8	ППК + Фабототизол, n = 13
Время нахождения в отсеке, с	центральном	85,9±17,6	106,5±24,8	65,2±15,1
	с социальным объектом	363,8±30,8	160,5±42,7**	417,3±25,2###
	с несциальным объектом	139,0±29,9	314,7±48,6**	115,0±20,0###
Предпочтение отсека с социальным объектом по времени нахождения в нём, %:		72,6±5,8	34,4±8,9***	78,2±4,0###
Подходы к социальному объекту, ед.		11,6±1,3	6,1±1,3**	11,6±1,6#
Контакт с социальным объектом, с		66,6±11,1	12,7±4,3***	57,4± 10,4##

Примечания: **, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, ##, ### — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК».

Notes: **, *** — $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the «Control» group; #, ##, ### — $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively, compared to the «PPA» group.

Обсуждение / Discussion

Поведенческая реакция грызунов, подвергшихся пренатальному воздействию ППК, включает: нарушение социальных взаимодействий и снижение интереса к социальным новинкам, усиление стереотипного повторяющегося поведения, повышенную тревожность, нарушение когнитивных функций, двигательной активности и другие проявления, подобные симптомам РАС у людей [16, 17].

Результаты проведённого исследования продемонстрировали негативное воздействие пренатального введения ППК на поведение самцов крыс Вистар пубертатного возраста. В условиях различных тестов и на разных сроках оценки отдельных аспектов поведения отмечалось снижение ориентировочно-исследовательской активности, повышение выраженности стереотипии, тревожности, снижение социального игрового поведения и социальной общительности, при повышении агрессивности, нарушение когнитивных функций.

Фабомотизол оказал корректирующее влияние на отмеченные у крыс с моделью РАС нарушения. Как было описано выше, фабомотизол является агонистом S1R, которые представляют собой уникальные шаперонные белки, локализованные преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭР), в частности в зонах, ассоциированных с митохондриями (ММ) [18]. На уровне клеточной физиологии S1R взаимодействует с рецепторами IP3 типа 3, регулируя транспорт ионов кальция из ЭР в митохондрии, что оказывает протекторный эффект за счёт активации кальций-зависимых ферментов и усиления энергетического метаболизма [19].

Под действием агонистов или стрессовых факторов S1R диссоциирует от BiP (шаперона иммуноглобулин-связывающего белка), активируя свои шаперонные и сигнальные функции. Эта активность играет ключевую роль в сохранении митохондриальной целостности, регуляции продукции АТФ, контроле за активными формами кислорода и предотвращении апоптоза [18].

Было показано, что S1R способен формировать мультисубъединичные комплексы с IP3R, Bcl-2 и Rac1, опосредуя антиоксидантные эффекты [20]. Нокаут S1R усиливает повреждение клеток при окислительном стрессе, тогда как его агонисты, такие как SA4503, защищают клетки от H₂O₂-индуцированной цитотоксичности [21]. Кроме того, S1R стабилизирует белок IRE1 — сенсор ER-стресса — в ранние фазы клеточного ответа, участвуя в регуляции липидного перекисного окисления [22].

Нейровоспаление при РАС обусловлено активацией микроглии, астроцитов и эндотелиальных клеток ЦНС [23]. Агонисты S1R (SKF83959, (+)-пентазоцин) снижают экспрессию провоспалительных маркеров микроглии M1, ассоциированных с повреждением нейронов, уменьшая продукцию TNF- α и IL-10, а также ингибируют морфологические изменения и миграцию активированной микроглии [24, 25]. Кроме того, активация S1R снижает реактивный астроглиоз и способствует нейропротекции, в том числе за счёт транспорта митохондрий к нейронам и усиления экспрессии CD38, стимулирующего рост нейритов и дендритов [26].

ГАМК-эргическая система, играющая критическую роль в торможении возбуждающих сигналов, когнитивных функций и сенсорной регуляции, также может модулироваться через S1R. Шаперонная активность рецептора влияет на экспрессию α - и β -субъединиц ГАМК_A-рецепторов, а его агонисты (например, фабомотизол) восстанавливают чувствительность бензодиазепинового сайта, ослабленную стрессом [27]. Глутаматергическая система является одной из ключевых в патогенезе РАС. Шаперон S1R регулирует активность глутаматных рецепторов, включая их фосфорилирование и экспрессию, а также модулирует выброс глутамата через пресинаптические механизмы [27, 28].

Таким образом, активация S1R потенциально оказывает модулирующее воздействие на ключевые патологические механизмы РАС — от нейровоспаления и митохондриальной дисфункции до нарушения нейротрансмиттерных систем. Эти данные подтверждают перспективность S1R как терапевтической мишени при аутизме и сопутствующих нейропсихиатрических расстройствах.

Заключение / Conclusion

В проведённом исследовании фабомотизол в дозе 10 мг/кг при длительном интрагастральном введении (с 6-го по 70-й день постнатального развития) самцам крыс с моделью РАС корректировал поведенческие нарушения, вызванные пренатальным введением ППК, что выражалось в повышении локомоторной и исследовательской активности, уменьшении стереотипии, агрессивности и тревожности, улучшении социальных и когнитивных функций. Полученные данные обосновывают перспективность разработки фабомотизола в качестве средства терапии 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 государственного задания Минобрнауки России № 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 as part of the state assignment of the Russian Ministry of Education and Science No. FGFG-2025-0009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бояркин Валентин Сергеевич — аспирант, 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: bojarkin_vs@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Valentin S. Boyarkin — Postgraduate student, junior 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

Corresponding author

e-mail: bojarkin_vs@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

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

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

- 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.
- Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*. 2012 Aug 24;23. doi: 10.3402/mehd.v23i0.19260.
- 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 Jul;61(5):688-699. doi: 10.1002/dev.21825
- Alhusaini A, Sarawi W, Mattar D, et al. Acetyl-L-carnitine and/or liposomal co-enzyme Q10 prevent propionic acid-induced neurotoxicity by modulating oxidative tissue injury, inflammation, and ALDH1A1-RA-RAR α signaling in rats. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep;153:113360. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113360
- Alonazi M, Ben Bacha A, Al Suhaibani A, et al. Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Transl Neurosci*. 2022 Sep 8;13(1):292-300. doi: 10.1515/tnsci-2022-0226.
- Nankova BB, Agarwal R, MacFabe DF, La Gamma EF. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2014 Aug 29;9(8):e103740. doi: 10.1371/journal.pone.0103740.
- Alabdali AN, Ben Bacha A, Alonazi M, et al. Impact of GABA and nutritional supplements on neurochemical biomarkers in autism: a PPA rodent model study. *Front Mol Neurosci*. 2025 Mar 18;18:1553438. doi: 10.3389/fnmol.2025.1553438.
- Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*. 2007 Nov 2;131(3):596-610. doi: 10.1016/j.cell.2007.08.036.
- Voronin MV, Vakhitova YV, Tsyrysheva IP, et al. Involvement of Chaperone Sigma1R in the Anxiolytic Effect of Fabomotizole. *Int J Mol Sci*. 2021 May 21;22(11):5455. doi: 10.3390/ijms22115455.
- Бояркин В.С., Капица И.Г., Воронина Т.А. Влияние фабомоти-зола на показатели развития в перинатальном (гнездовом) периоде у крыс с расстройством аутистического спектра, вызванным пренаталь-ным введением пропионовой кислоты. *Экспериментальная и клиниче-ская фармакология*. 2025;88(4):8-14. [Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA. Effects of fabomotizole on developmental parameters in the perinatal (nesting) period of rats with prenatally induced autism spectrum disorder caused by propionic acid administration. *Exp Clin Pharmacol*. 2025;88(4):8-14. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2025-88-4-8-14. EDN: VPCRJG
- 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 Nov;117:102011. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.102011.
- 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.)].
- 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Mar 8;97:109794. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109794.
- Schneider T, Przewlocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):80-9. doi: 10.1038/sj.npp.1300518.
- Bambini-Junior V, Zanatta G, Della Flora Nunes G, et al. Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. *Neurosci Lett*. 2014 Nov 7;583:176-81. doi: 10.1016/j.neulet.2014.09.039.
- 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 Jan 22;9(1):e87072. doi: 10.1371/journal.pone.0087072.
- Foley KA, MacFabe DF, Vaz A, et al. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to propionic acid and lipopolysaccharide on social behavior in neonatal, adolescent, and adult rats: implications for autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2014 Dec;39:68-78. doi: 10.1016/j.jjidevneu.2014.04.001.
- Lachance V, Bélanger SM, Hay C, et al. Overview of Sigma-1R Subcellular Specific Biological Functions and Role in Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 19;24(3):1971. doi: 10.3390/ijms24031971.
- de Ridder I, Kerkhofs M, Lemos FO, et al. The ER-mitochondria interface, where Ca²⁺ and cell death meet. *Cell Calcium*. 2023 Jun;112:102743. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102743.
- Bailly C, Degand C, Laine W, et al. Implication of Rac1 GTPase in molecular and cellular mitochondrial functions. *Life Sci*. 2024 Apr 1;342:122510. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122510.
- Tuerxun T, Numakawa T, Adachi N, et al. SA4503, a sigma-1 receptor agonist, prevents cultured cortical neurons from oxidative stress-induced cell death via suppression of MAPK pathway activation and glutamate receptor expression. *Neurosci Lett*. 2010 Jan 29;469(3):303-8. doi: 10.1016/j.neulet.2009.12.013.
- Mori T, Hayashi T, Hayashi E, Su TP. Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival. *PLoS One*. 2013 Oct 18;8(10):e76941. doi: 10.1371/journal.pone.0076941.
- Gao C, Jiang J, Tan Y, Chen S. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Sep 22;8(1):359. doi: 10.1038/s41392-023-01588-0.
- Wu Z, Li L, Zheng LT, et al. Allosteric modulation of sigma-1 receptors by SKF83959 inhibits microglia-mediated inflammation. *J Neurochem*. 2015 Sep;134(5):904-14. doi: 10.1111/jnc.13182.
- Zhao J, Ha Y, Liou GI, et al. Sigma receptor ligand, (+)-pentazocine, suppresses inflammatory responses of retinal microglia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 May 8;55(6):3375-84. doi: 10.1167/iovs.13-12823.
- Wang Y, Ni J, Gao T, et al. Activation of astrocytic sigma-1 receptor exerts antidepressant-like effect via facilitating CD38-driven mitochondria transfer. *Glia*. 2020 Nov;68(11):2415-2426. doi: 10.1002/glia.23850.
- Voronin MV, Shangin SV, Litvinova SA, et al. Pharmacological Analysis of GABAA Receptor and Sigma1R Chaperone Interaction: Research Report I-Investigation of the Anxiolytic, Anticonvulsant and Hypnotic Effects of Allosteric GABAA Receptors' Ligands. *Int J Mol Sci*. 2023 May 31;24(11):9580. doi: 10.3390/ijms24119580.
- Kourrich S, Su TP, Fujimoto M, Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends Neurosci*. 2012 Dec;35(12):762-71. doi: 10.1016/j.tins.2012.09.007.