



Коррекция поведенческих нарушений фабомотизолом при постнатальной пропионовой модели расстройств аутистического спектра у крыс

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

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

Аннотация

Актуальность. Постнатальное введение пропионовой кислоты (ППК) крысам в период активного созревания нейронных сетей моделирует устойчивые поведенческие нарушения, характерные для расстройств аутистического спектра (РАС). Фабомотизол, обладающий мультифакторным механизмом действия (активация сигма-1 рецептора, модуляция ГАМК- и глутаматергической передачи), может оказывать корригирующее влияние на данные нарушения.

Цель работы. Изучить влияние фабомотизола на поведенческие нарушения у крыс линии Вистар с моделью РАС, индуцированной постнатальным введением ППК.

Методы. Моделирование РАС проводили самцам крыс Вистар путём подкожных инъекций ППК в дозе 500 мг/кг на 21–25-й постнатальные дни (P21–P25). Фабомотизол (10 мг/кг) вводили перорально ежедневно с P26 до окончания эксперимента. В период P52–P85 оценивали социальное поведение («Парный тест»), стереотипию («Автогруминг»), тревожность («Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт»), ориентировочно-исследовательскую активность («Норковый тест»), когнитивные функции («У-лабиринт») и реакцию на аверсивный запах.

Результаты. Постнатальное введение ППК вызывало стойкие нарушения: дефицит социального взаимодействия (снижение коммуникативных актов в 4,3 раза, повышение агрессии в 26 раз), стереотипию (увеличение длительности груминга в 6,4 раза), тревожность (снижение времени в открытых рукавах лабиринта в 4,4 раза), когнитивный дефицит (снижение эффективности патрулирования У-лабиринта в 2,2 раза) и нарушение видового поведения. Фабомотизол корректировал вызванные нарушения: нормализовал социальное поведение (увеличение коммуникативных актов в 4,6 раза, снижение агрессии в 10,5 раза), уменьшал стереотипию (сокращение длительности груминга в 5,5 раза), оказывал анксиолитическое действие (увеличение времени нахождения в открытых рукавах в 8,5 раза) и улучшал когнитивные функции (повышение эффективности патрулирования в 2,7 раза).

Заключение. Фабомотизол в дозе 10 мг/кг при длительном пероральном введении ослабляет основные поведенческие нарушения у крыс с постнатальной ППК-моделью РАС, что подтверждает его терапевтический потенциал при устойчивых симптомах аутистического спектра.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; РАС; пропионовая кислота; фабомотизол; поведенческие нарушения; крысы Вистар

Для цитирования:

Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А. Коррекция поведенческих нарушений фабомотизолом при постнатальной пропионовой модели расстройств аутистического спектра у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(2):59–66. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-59-66>. EDN: PHUQGL

Поступила: 02.04.2026. В доработанном виде: 03.05.2026. Принята к печати: 17.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Fabomotizole corrects behavioral impairments in a postnatal propionic acid model of autism spectrum disorders in 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

Background. Postnatal administration of propionic acid (PPA) to rats during the period of active neural network maturation models persistent behavioral disorders characteristic of autism spectrum disorders (ASD). Fabomotizole, which has a multifactorial mechanism of action (sigma-1 receptor activation, modulation of GABAergic and glutamatergic transmission), may have a corrective effect on these disorders.

Objective. To study the effect of fabomotizole on behavioral disorders in Wistar rats with an ASD model induced by postnatal PPA administration.

Methods. ASD was modeled in male Wistar rats by subcutaneous injections of PPA at a dose of 500 mg/kg on postnatal days 21–25 (P21–P25). Fabomotizole (10 mg/kg) was administered orally daily from P26 until the end of the experiment. Between P52 and P85, social behavior (Pair Test), stereotypy (Autogrooming), anxiety (Open Field Test, Elevated Plus Maze), exploratory activity (Hole Board Test), cognitive functions (Y-maze), and response to aversive odor were assessed.

Results. Postnatal PPA administration caused persistent impairments: social deficit (4.3-fold decrease in communicative acts, 26-fold increase in aggression), stereotypy (6.4-fold increase in grooming duration), anxiety (4.4-fold decrease in time spent in open arms), cognitive deficit (2.2-fold decrease in Y-maze patrolling efficiency), and disrupted species-specific behavior. Fabomotizole corrected the PPA-induced impairments: normalized social behavior (4.6-fold increase in communicative acts, 10.5-fold decrease in aggression), reduced stereotypy (5.5-fold decrease in grooming duration), exerted an anxiolytic effect (8.5-fold increase in time spent in open arms), and improved cognitive functions (2.7-fold increase in patrolling efficiency).

Conclusion. Fabomotizole at a dose of 10 mg/kg with long-term oral administration attenuates the main behavioral disorders in rats with the postnatal PPA-induced ASD model, confirming its therapeutic potential against persistent symptoms of autism spectrum disorder.

Keywords: autism spectrum disorder; ASD; propionic acid; fabomotizole; behavioral impairments; Wistar rats

For citations:

Boyarkin VS, Kapitsa IG, Voronina TA. Fabomotizole corrects behavioral impairments in a postnatal propionic acid model of autism spectrum disorders in rats. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(2):59–66. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-59-66>. EDN: PHUQGL

Received: 02.04.2026. Revision received: 03.05.2026. Accepted: 17.06.2026. Published: 30.06.2026.

Введение / Introduction

Среди экспериментальных моделей расстройства аутистического спектра (РАС) значительное место занимает модель, индуцированная пропионовой кислотой (ППК) — бактериальным метаболитом, избыток которого ассоциирован с симптомами РАС у человека [1]. В настоящее время в доклинических исследованиях используются два протокола эксперимента: пренатальное и постнатальное введение ППК, что моделирует различные проявления РАС.

Пренатальное введение ППК в критические периоды эмбриогенеза используется для моделирования нарушений нейроразвития. В эти периоды ППК нарушает процессы нейрогенеза, миграции нейронов, синаптогенеза и формирования иммунной системы, что приводит к развитию стойких структурных и функциональных аномалий мозга, аналогичных таковым при идиопатическом аутизме [2, 3]. В наших предыдущих исследованиях [4] на модели РАС, индуцированной пренатальным введением ППК крысам на 12,5-й день гестации, было показано изменение показателей физического развития потомства в перинатальном периоде, а также стойкое нарушение социального поведения, повышение тревожности и когнитивный дефицит в пубертатный и взрослый периоды.

Постнатальное введение ППК приходится на период, когда основные структуры мозга крыс уже сформированы, но активно протекают процессы синаптического прунинга, миелинизации и созревания нейронных сетей, особенно в лимбической системе и коре [5, 6]. Воздействие ППК в этот период приводит к системному сдвигу метаболических и нейровоспалительных процессов, развитию окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, что сопровождается нарушениями социального, эмоционального, когнитивного, моторного статуса, характерного для РАС [7].

Ранее в исследованиях на модели РАС, индуцированной пренатальным введением ППК, было установлено, что длительное курсовое введение фабомотизола способствует частичной коррекции вызванных нарушений, и данный эффект наблюдается как в пубертатный период, так и у взрослых животных [8]. Выбор модели с постнатальным введением ППК позволяет сфокусироваться на оценке потенциальных терапевтических эффектов фабомотизола на устойчивые поведенческие нарушения, опосредованные нейровоспалением и дисфункцией нейрональных сетей, что представляет отдельную и актуальную задачу.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фабомотизола на поведенческие нарушения у крыс линии Вистар с моделью РАС индуцированной постнатальным введением ППК.

Материалы 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». Крысы содержались 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 решёткой из цинкохромовой стали, с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки. Проведение экспериментов осуществлялось согласно рекомендациям «Руководство по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» (ПРИЛОЖЕНИЕ к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 05 марта 2024 года № 5) и было одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Распределение потомства крыс по экспериментальным группам (контроль, ППК, ППК+фабомотизол) проводили с использованием метода рандомизации, которая была выполнена на этапе распределения животных из разных помётов. Ввиду особенностей экспериментального дизайна (длительное пероральное введение препарата) ослепление исследователя при оценке поведения не применялось. Для минимизации субъективной составляющей тесты регистрировали с помощью видеозаписи, а оценку поведенческих реакций проводили на основе объективных количественных критериев.

Моделирование РАС проводили у самцов крыс линии Вистар, которым с 21-го по 25-й день жизни (P21–P25) подкожно вводили ППК в дозе 500 мг/кг [9]. Контрольной группе крыс вводили эквивалентный объём фосфатно-солевого буфера (PBS, 0,01M). Фабомотизол в дозе 10 мг/кг (субстанция, серия 0804001p) или дистиллированную воду вводили крысам перорально, начиная с 26-го постнатального дня и до завершения эксперимента.

Поведенческое тестирование крыс с моделью РАС проводили с P52 по P85.

Оценку социального поведения проводили на P52 в условиях «Парного теста» [7]. Двух незнакомых крыс из одной группы помещали на прямоугольную арену (75×41×30 см) и в течение 10 мин регистрировали коммуникативное (подходы, обнюхивание, аллогрумминг)

и агрессивное поведение (преследование, покусывание, оборонительная стойка, поза доминирования).

Изучение уровня стереотипии проводили на Р60 в тесте «Автогруминг» [10]. Крысу помещали в центр чистой «домашней» клетки и в течение 10 минут фиксировали число и продолжительность эпизодов груминга.

Оценку двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, а также тревожности, проводили на Р63 в установке «Открытое поле» (TS0501-R, ООО «НПК «Открытая Наука», Россия), представляющей собой круглую арену диаметром 90 см с бортиками высотой 38 см, пол которой для удобства регистрации перемещений разделён на сектора — периферические, срединные и центральный, и содержит 13 отверстий диаметром 4 см. Животное помещали в один из периферийных секторов установки и в течение 3 минут регистрировали число перемещений, вертикальных стоек, заглядываний в отверстия [11].

Оценку тревожности и стереотипии (по показателю «груминг») проводили на Р73 в установке приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), состоящей из двух открытых и двух закрытых рукавов, соединённых центральной площадкой (TS0502-M3, ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Крыс помещали в центр лабиринта и в течение 5 минут регистрировали время нахождения в его рукавах, количество заходов в них, длительность эпизодов груминга.

Ориентировочно-исследовательскую активность и тревожность крыс оценивали в «Норковом тесте» [12], установка для которого представляет собой квадратную камеру (50×50×35 см) с полом, разделённым на 13 квадратов и имеющим 13 отверстий (норок) диаметром 3 см, расположенных на периферии и в центре установки. Животное на Р76 помещали в один из углов установки и в течение 8 минут отмечали число посещённых квадратов, вертикальных стоек и заглядываний в отверстия.

Оценку исследовательской активности и рабочей (кратковременной) памяти у крыс с моделью РАС проводили на Р83 в тесте «У-лабиринт» [13]. Установка (TS1301-R, ООО «НПК Открытая Наука», Россия) представляет собой три непрозрачных рукава (40×8×15 см), расположенных под углом 120° друг к другу, обозначенных как А, Б и С и соединённых в центре. Крысу помещали в центр лабиринта и в течение 5 минут регистрировали общее количество заходов (визитов) в рукава и последовательность их посещения. На основе последовательности выделяли триплеты — три последовательных посещения трёх разных рукавов (например, АВС, САБ, БСА, БАС, СБА, АСБ). Эффективность патрулирования (ЭфП, %), отражающую функцию рабочей памяти, рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭфП} = (\text{NТр} / (\text{Nобщ} - 2)) \times 100,$$

где NТр — число триплетов; Nобщ — общее число визитов в рукава.

Оценку видового поведения на основе сенсорно-эмоционального ответа в условиях предъявления негативного стимула проводили на Р85 в установке «У-лабиринт» [14]. В один из трёх рукавов лабиринта («опасный», С) помещали чашку Петри с фильтровальной бумагой, смоченной 0,1 мл 1 % раствора мочи лисы, тогда как рукава А и Б оставляли пустыми. В течение 5 минут регистрировали число заходов в каждый рукав, длительность пребывания в нём и количество подходов к источнику запаха.

Размер выборки ($n = 10-13$ на группу) был определён на основе стандартных параметров, используемых в аналогичных исследованиях на моделях РАС, и соответствует критерию достаточности ($E = 27 > 20$), что позволяет обеспечить статистическую мощность для выявления ожидаемых различий.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «GraphPad Prism 11.0.0» для Windows (GraphPad, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. Для данных, распределение которых не соответствовало нормальному (критерий Шапиро–Уилка, $p < 0,05$) или наблюдалась гетерогенность дисперсий (критерий Левена, $p < 0,05$), применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Апостериорные множественные сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони. Для дальнейшей статистической обработки использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с коррекцией на множественные сравнения по Бонферрони. Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (Mean $\pm$ SEM). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Постнатальное введение ППК самцам крыс Вистар вызывало нарушения социального поведения в «Парном тесте»: коммуникативная активность (число взаимных контактов, обнюхиваний, совместной активности) снижалась в 4,3 раза ($p < 0,001$), а число агрессивных проявлений возрастало в 26 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Фабомотизол нивелировал отмеченные нарушения у крыс с моделью РАС (рис. 1).

В тесте «Автогруминг» у крыс с моделью РАС, вызванным постнатальным введением пропионовой кислоты, отмечалось усиление стереотипного поведения, что выразилось в увеличении в 3,8 раза ($p < 0,001$) числа эпизодов груминга и в 6,4 раза ($p < 0,001$) его длительности относительно контрольных значений (рис. 2).

Фабомотизол способствовал снижению в 2,0 раза ($p < 0,01$) числа эпизодов груминга и в 5,5 раза ($p < 0,001$) его длительности у крыс с моделью РАС относительно группы «ППК».

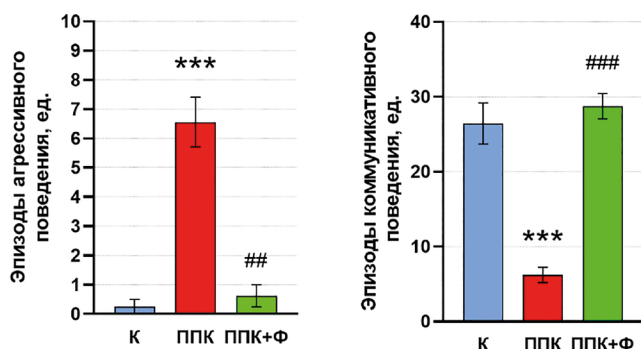


Рис. 1. Влияние фабомотизола на социальное поведение крыс с моделью РАС в «Парном тесте» на 52-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean $\pm$ SEM
Fig. 1. Effect of fabomotizole on social behavior of rats with ASD model in the Pair Test on postnatal day 52. Data are presented as Mean $\pm$ SEM

Примечание: *** — $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль»; ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК». К — контрольная группа; ППК — группа с моделью РАС, индуцированной пропионовой кислотой; ППК+Ф — группа с моделью РАС, получавшая фабомотизол.

Notes: *** — $p < 0,001$ compared to the "Control" group; ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ compared to the "PPA" group. K — Control group; PPA — group with ASD model induced by propionic acid; PPA+F — group with ASD model treated with fabomotizole.

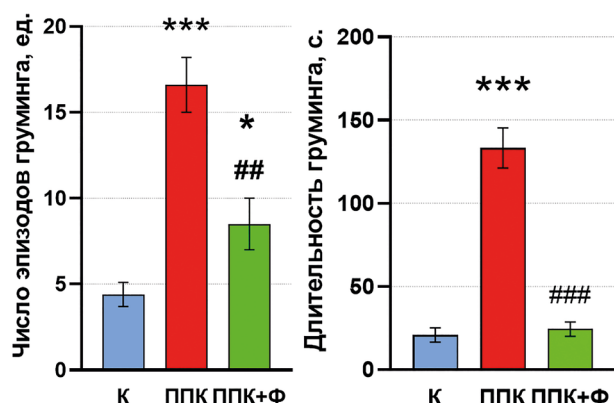


Рис. 2. Влияние фабомотизола на показатели автогруминга у крыс с моделью РАС на 60-й день постнатального развития. Данные представлены как Mean $\pm$ SEM
Fig. 2. Effect of fabomotizole on self-grooming parameters in rats with ASD model on postnatal day 60. Data are presented as Mean $\pm$ SEM

Примечание: *, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$ по сравнению с группой «Контроль»; ##, ### — $p < 0,01$, $p < 0,001$ по сравнению с группой «ППК». К — контрольная группа; ППК — группа с моделью РАС, индуцированной пропионовой кислотой; ППК+Ф — группа с моделью РАС, получавшая фабомотизол.

Notes: *, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$, respectively, compared to the "Control" group; ##, ### — $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the "PPA" group. K — Control group; PPA — group with ASD model induced by propionic acid; PPA+F — group with ASD model treated with fabomotizole.

Постнатальное воздействие ППК приводило к снижению ориентировочно-исследовательской активности у крыс в тесте «Открытое поле» при отсутствии влияния на горизонтальную двигательную

активность, что проявлялось в уменьшении в 1,4 раза числа вертикальных стоек и в снижении в 2,6 раза (в виде тенденции) числа заглядываний в отверстия по сравнению с контрольной группой, что корректировалось фабомотизолом (табл. 1).

У крыс с моделью РАС отмечалось повышение тревожности в тесте «Открытое поле», что выразилось в уменьшении числа заходов в центральную и прецентральную зоны установки в 9,5 ($p < 0,001$) и 3,9 раз ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с показателями группы «Контроль». Фабомотизол ослаблял тревожноподобное поведение крыс с моделью РАС, что выразилось в достоверном увеличении числа заходов в прецентральную и центральную части установки по сравнению с группой «ППК».

Повышение тревожности у крыс, постнатально получавших ППК, отмечалось и в тесте «ПКЛ», что выразилось в снижении в 4,4 раза ($p < 0,01$) длительности нахождения в открытых рукавах лабиринта и в 1,7 раза числа визитов в них ($p < 0,05$) относительно показателей контрольной группы (табл. 2). Кроме того, у крыс группы «ППК» в 1,75 раза ($p < 0,01$) увеличилась длительность груминга по сравнению с группой «Контроль».

Противотревожное действие фабомотизола в тесте ПКЛ проявилось в увеличении в 8,5 раза ($p < 0,001$) длительности пребывания крыс с моделью РАС в открытых рукавах лабиринта и в 2,5 раза ($p < 0,01$) числа заходов в них относительно показателей группы «ППК», а также в 1,9 ($p < 0,05$) и в 1,4 раз ($p < 0,05$) относительно группы «Контроль» (табл. 2). Фабомотизол также уменьшал длительность груминга в 5,0 и 2,9 раз соответственно у крыс с моделью РАС по сравнению с показателями животных групп «ППК» и «Контроль», что указывает как на уменьшение уровня тревожности, так и стереотипии (см. табл. 2).

Снижение ориентировочно-исследовательской активности и повышенная тревожность отмечались у крыс, получавших ППК, и в условиях методики «Норковый тест» на Р76, что выразилось в уменьшении в 3,9 раза ($p < 0,001$) числа заглядываний в норки, в 1,5 раза ($p < 0,05$) — вертикальных стоек и в 1,74 раза ($p < 0,001$) — переходов по сравнению с показателями контрольной группы, а также в полном избегании центральных норок (табл. 3).

Фабомотизол восстанавливал вызванные ППК нарушения, что выражалось в достоверном увеличении в 1,6 раза числа переходов и числа заглядываний как только в центральные, так и во все норки установки относительно группы «ППК» (см. табл. 3).

Постнатальное введение ППК вызывало существенное снижение исследовательской и двигательной активности у крыс в тесте «Y-лабиринт». Так, у крыс группы «ППК» наблюдалось снижение в 2,2 раза ($p < 0,01$) эффективности патрулирования (показателя когнитивной организации маршрута) и в 1,9 раза ($p < 0,001$) общего числа переходов между рукавами по сравнению с показателями группы «Контроль» (табл. 4).

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Открытое поле» на P63 (Mean $\pm$ SEM)

Таблица 1

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with ASD model in the Open Field test on P63 (Mean $\pm$ SEM)

Table 1

Параметры	Группа, число животных в группе (n)		
	Контроль (n = 10)	ППК (n = 11)	ППК+Фабомотизол (n = 10)
Перемещения на периферии, ед.	30,5 $\pm$ 2,9	34,5 $\pm$ 4,7	35,9 $\pm$ 4,9
Переходы в прецентральной зоне, ед.	15,6 $\pm$ 2,0	4,0 $\pm$ 0,9***	13,7 $\pm$ 1,1***
Заходы в центр, ед.	1,9 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,1***	1,8 $\pm$ 0,2***
Стойки, ед.	10,2 $\pm$ 1,6	7,4 $\pm$ 1,1	11,5 $\pm$ 1,9 [#]
Заглядывания в норки, ед.	2,6 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0,5*	2,4 $\pm$ 0,6

Примечания: *, ***, * — $p < 0,06$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, *** — $p < 0,07$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК»; n — число животных в группе.
Notes: *, ***, * — $p < 0,06$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; #, *** — $p < 0,07$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “PPA” group; n — number of animals per group.

Таблица 2

Влияние фабомотизола на поведение крыс Вистар с моделью РАС в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на P73 (Mean $\pm$ SEM)

Table 2

Effect of fabomotizole on the behavior of Wistar rats with ASD model in the Elevated Plus Maze test on P73 (Mean $\pm$ SEM)

Параметры	Контроль (n = 10)	ППК (n = 10)	ППК + Фабомотизол (n = 10)
Нахождение в открытых рукавах, с.	80,0 $\pm$ 15,1	18,3 $\pm$ 6,3**	155,2 $\pm$ 21,4*, ***
Визиты в открытые рукава, ед.	3,4 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,6*	4,9 $\pm$ 0,7*, **
Длительность груминга, с.	17,8 $\pm$ 3,2	31,0 $\pm$ 3,8**	6,2 $\pm$ 1,2**, ***

Примечания: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК»; n — число животных в группе.
Notes: *, ** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, respectively, compared to the “Control” group; #, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “PPA” group; n — number of animals per group.

Таблица 3

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в «Норковом тесте» на P76 (Mean $\pm$ SEM)

Table 3

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with ASD model in the Hole Board test on P76 (Mean $\pm$ SEM)

Параметры	Контроль (n = 10)	ППК (n = 11)	ППК+Фабомотизол (n = 10)
Заглядывания в норки, ед.	15,3 $\pm$ 1,7	3,9 $\pm$ 0,6***	14,5 $\pm$ 1,6***
Заглядывания в норки в центре установки, ед.	1,2 $\pm$ 0,4	0,0 $\pm$ 0,0**	2,3 $\pm$ 0,3*, ***
Стойки, ед.	11,5 $\pm$ 2,2	7,5 $\pm$ 0,8*	9,1 $\pm$ 2,9
Переходы, ед.	45,3 $\pm$ 3,6	26,0 $\pm$ 3,0***	40,9 $\pm$ 4,8 [#]

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК»; n — число животных в группе.
Notes: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; #, *** — $p < 0,05$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “PPA” group; n — number of animals per group.

Таблица 4

Влияние фабомотизола на поведение крыс с моделью РАС в тесте «Y-лабиринт» на P83 (Mean $\pm$ SEM)

Table 4

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with ASD model in the Y-Maze test on P83 (Mean $\pm$ SEM)

Параметры	Контроль (n = 10)	ППК (n = 11)	ППК + Фабомотизол (n = 10)
Переходы, ед.	9,4 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 0,6***	9,4 $\pm$ 1,1 [#]
Эффективность патрулирования, %	65,3 $\pm$ 2,9	29,2 $\pm$ 10,7**	79,1 $\pm$ 4,1*, ***

Примечания: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «Контроль»; #, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с группой «ППК»; n — число животных в группе.
Notes: *, **, *** — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “Control” group; #, *** — $p < 0,01$, $p < 0,001$, respectively, compared to the “PPA” group; n — number of animals per group.

Таблица 5

Влияние фабомотизола на поведение крыс с РАС при предъявлении авersive запаха на P85 (Mean $\pm$ SEM)

Table 5

Effect of fabomotizole on the behavior of rats with ASD during aversive odor exposure in the Y-Maze test on P85 (Mean $\pm$ SEM)

Группа, число крыс (n)	Число визитов, ед.		Длительность нахождения, с	
	в рукав с источником запаха	в другие рукава	в рукаве с запахом	в других рукавах
Контроль, n = 8	3,00 $\pm$ 0,38	6,13 $\pm$ 0,99	46,19 $\pm$ 6,83	205,56 $\pm$ 21,62
ППК, n = 10	3,00 $\pm$ 0,47	5,50 $\pm$ 0,62	81,67$\pm$12,23*	195,49 $\pm$ 14,21
ППК + Фабомотизол, n = 10	1,90$\pm$0,38 p < 0,06*, #	4,50 $\pm$ 0,75	50,61$\pm$9,06#	229,55 $\pm$ 6,89

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ППК»; n — число животных в группе.
Notes: * — $p < 0.05$ compared to the "Control" group; # — $p < 0.05$ compared to the "PPA" group; n — number of animals per group

Фабомотизол повысил в 2,7 раза ($p < 0,001$) эффективность патрулирования лабиринта у крыс с моделью РАС и увеличил в 1,9 раза число переходов ($p < 0,01$) относительно группы «ППК» (см. табл. 4).

У крыс группы «ППК» наблюдалось нарушение видового поведения, что выразилось в увеличении в 1,8 раза ($p < 0,05$) длительности пребывания в рукаве с источником авersive стимула (запах лисы) в установке «Y-лабиринт» по сравнению с группой «Контроль» (табл. 5).

Фабомотизол уменьшил в 1,6 раза длительность нахождения крыс с моделью РАС в «опасном» рукаве по сравнению с группой «ППК» ($p < 0,05$). Фабомотизол на уровне тенденции уменьшил число заходов в рукав с источником запаха крыс с моделью РАС как по сравнению с животными группы «Контроль», так и группы «ППК».

Обсуждение / Discussion

В настоящем исследовании продемонстрировано, что постнатальное введение ППК самцам крыс линии Вистар вызывает стойкие нарушения поведения, релевантные симптоматике РАС: дефицит социального взаимодействия, повышенную тревожность и стереотипию, когнитивные нарушения, а также нарушения исследовательской активности и сенсорно-эмоционального ответа. Фабомотизол (длительное пероральное введение в дозе 10 мг/кг) существенно корректировал проявления РАС, оказывая выраженный анксиолитический эффект, нормализуя социальное поведение, ослабляя стереотипию, улучшая когнитивные функции и восстанавливая видовые поведенческие паттерны.

Корректирующий эффект фабомотизола определяется его мультифакторным механизмом действия, где центральную роль играет агонистическая активность по отношению к шаперону $\sigma 1$ -рецептора (S1R) [15]. Активация S1R в нервных клетках мозга стабилизирует ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы, восстанавливая их чувствительность к эндогенным тормозным ме-

диаторам, модулирует глутаматергическую передачу, снижая эксайтотоксичность, и повышает биоэнергетический потенциал нейронов за счёт стабилизации митохондриальной функции, что обеспечивает нейропротекцию [16, 17]. Другие мишени фабомотизола — хинонредуктаза 2 (NQO2) и моноаминоксидаза А (MAO-A) — усиливают антиоксидантную защиту и нормализуют оборот моноаминов [15]. В контексте ППК-модели РАС, где нарушения опосредованы нейровоспалением (усиление провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-17, IL-2, NF- κ B) и окислительным стрессом [18], особое значение приобретает способность фабомотизола модулировать функцию микроглии. Так, было показано, что фабомотизол подавляет активацию микроглии, стимулируя её переход в противовоспалительный фенотип M2 и снижая продукцию провоспалительных медиаторов [16, 17]. Аналогичные эффекты наблюдаются у других S1R-агонистов, таких как флувоксамин, который в модели вальпроат-индуцированного аутизма нормализовал микроглиальные фенотипы, уменьшал стереотипию и улучшал социальное поведение [19].

Заключение / Conclusion

Фабомотизол, обладая мультитаргетным действием, возможно, оказывает мультифакторное действие на ключевые звенья патогенеза ППК-модели РАС, в том числе микровоспаление, оксидативный стресс, нарушения ГАМК/глутаматной передачи, что способствует комплексному ослаблению симптомов заболевания.

Полученные данные подтверждают, что модель с постнатальным введением ППК адекватно отражает устойчивые поведенческие нарушения и служит обоснованной платформой для оценки терапевтического потенциала фабомотизола при РАС.

Ограничения исследования / Study limitations

В настоящей работе не проводилось определение концентраций фабомотизола в плазме и ткани мозга,

а также не оценивались его фармакокинетические параметры, поскольку основной целью исследования было изучение поведенческих эффектов длительно-го введения препарата в модели РАС. Кроме того, тестирование поведения не выполнялось в условиях ослепления исследователя, что следует учитывать при интерпретации результатов. Исследование было проведено только на самцах крыс. У самок крыс овариальный цикл вызывает значительные колебания гормонального фона, что может влиять на поведенче-

ские и нейрохимические показатели и потребовало бы кратного увеличения выборки; в ранее проведенных исследованиях гендерные особенности изучались, и для получения более цельной картины влияния фобомоноизола на поведение крыс с моделью РАС в данной работе мы сознательно остановились на самцах, не ставя прямой задачи анализа половых различий. Будущие исследования на самках являются важным направлением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Бояркин В. С. — участие в разработке модели, выполнение эксперимента, анализ и интерпретация результатов, написание текста; *Капица И. Г.* — участие в разработке модели, написание текста, редактирование текста, финальное утверждение рукописи; *Воронина Т. А.* — постановка задачи, координация работы исследователей, написание текста, редактирование текста, финальное утверждение рукописи.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по теме НИР № FGFG-2025-0009.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Boyarkin VS — participation in the model development, experiment performing, analysis and interpretation of results, writing the text; *Kapitsa IG* — participation in the model development, writing the text, editing the text, final approval of the manuscript; *Voronina TA* — formulation of the problem, coordination of the researchers' work, writing the text, editing the text, final approval of the manuscript.

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, R&D topic No. FGFG-2025-0009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Бояркин Валентин Сергеевич — аспирант лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: valsboy709@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Valentin S. Boyarkin — Postgraduate student 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: valsboy709@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Капица Инга Геннадиевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейropsychофармакологии 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, г. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейropsychофармакологии 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, Chief Scientific Officer of the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders of the Department of Neuropsychopharmacology 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

1. Frye RE, Rincon N, McCarty PJ, et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Dis.* 2024;197:106520. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106520. EDN: PJRVKV
2. 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.
3. Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:19260. doi: 10.3402/mehd.v23i0.19260.
4. 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. [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.).] doi: 10.37489/2587-7836-2024-2-50-56. EDN: YJKWFL
5. Downes N, Mullins P. The development of myelin in the brain of the juvenile rat. *Toxicol Pathol.* 2014;42(5):913-922. doi: 10.1177/0192623313503518.
6. Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, et al. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol.* 2013;106-107:1-16. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.001. EDN: RHKRXF
7. 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
8. 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 пренатальным введением пропионовой кислоты. *Экспериментальная и клиническая 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

9. Choi J, Lee S, Won J, et al. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *PLoS One.* 2018 Feb 15;13(2):e0192925. doi: 10.1371/journal.pone.0192925.
10. Jahan MS, Ito T, Ichihashi S, et al. PlexinA1 deficiency in BALB/cAJ mice leads to excessive self-grooming and reduced prepulse inhibition. *IBRO Rep.* 2020 Oct 22;9:276-289. doi: 10.1016/j.ibror.2020.10.004.
11. Воронина Т.А., Середенин С.Б., Яркова М.А., Воронин М.В. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012:264–275. [Voronina TA, Seredenin SB, Yarkova MA, Voronin MV. Metodicheskiye rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu trankviliziruyushchego (anksioliticheskogo) deystviya lekarstvennykh sredstv. In: Mironov AN, editors. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012:264-275. (In Russ.).]
12. 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.
13. Lalonde R. The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 Jan;26(1):91-104. doi: 10.1016/s0149-7634(01)00041-0.
14. Hacquemand R, Choffat N, Jacquot L, Brand G. Comparison between low doses of TMT and cat odor exposure in anxiety- and fear-related behaviors in mice. *Behav Brain Res.* 2013 Feb 1;238:227-31. doi: 10.1016/j.bbr.2012.10.014.
15. Voronin MV, Vakhitova YV, Tsypysheva 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.
16. Behensky AA, Katnik C, Yin H, Cuevas J. Activation of Sigma Receptors With Afobazole Modulates Microglial, but Not Neuronal, Apoptotic Gene Expression in Response to Long-Term Ischemia Exposure. *Front Neurosci.* 2019 May 15;13:414. doi: 10.3389/fnins.2019.00414.
17. Cuevas J, Rodriguez A, Behensky A, Katnik C. Afobazole modulates microglial function via activation of both sigma-1 and sigma-2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011 Oct;339(1):161-72. doi: 10.1124/jpet.111.182816.
18. Bagcioglu E, Solmaz V, Erbas O, et al. Modafinil Improves Autism-like Behavior in Rats by Reducing Neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2023 Jun;18(1-2):9-23. doi: 10.1007/s11481-023-10061-2.
19. Mohamed AF, El-Gammal MA, El-Yamany MF, Khodeir AE. Sigma-1 receptor modulation by fluvoxamine ameliorates valproic acid-induced autistic behavior in rats: Involvement of chronic ER stress modulation, enhanced autophagy and M1/M2 microglia polarization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2025 Jan 10;136:111192. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111192.