ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Дубынин В.А., Сарычева Н.Ю., Крушинская Я.В., Гедзун В.Р.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия
dva-msu@yandex.ru

Актуальность исследования механизмов развития расстройств аутистического спектра (РАС) чрезвычайно велика. Используемые при этом экспериментальные модели (на лабораторных животных) весьма разнообразны и могут быть разделены на два класса: изучение роли конкретных генов (используются, прежде всего, нокаутные линии мышей Shank1-Shank3 и др.) и системные воздействия нейротоксических агентов либо других соединений, нарушающих развитие и формирование нервной системы.

В рамках данного проекта использовался второй подход; сравнительному анализу подвергалось поведение и состояние нервной системы белых крыс в моделях:

- введения вальпроата натрия пренатально (середина беременности, 600 мг/кг, однократно);
- введения 5-метокситриптамина (5-МТ, 1 мг/кг ежедневно сначала самкам, начиная с 12-го дня беременности, а затем новорожденным до возраста 20 дней);
- введения опиоидных пептидов пищевого происхождения (прежде всего, экзорфина С – дельта-селективного фрагмента глютена YPISL в 1-14 дни жизни, 5 мг/кг ежедневно).

В сериях с инъекциями экзорфина С показано, что значимые изменения поведения детенышей касаются лишь тревожности, способности к обучению, исследовательских реакций, но не параметров зоосоциального взаимодействия. Следовательно, гипотеза о связи развития РАС и питания новорожденных не нашла прямого подтверждения в нашем эксперименте, несмотря на заметную популярность gluten-free / casein-free диет. Очевидно, в данном случае необходимо учитывать воспалительные процессы, происходящие непосредственно в ЖКТ (что не моделируется при внутрибрюшинной инъекции пептидов).

Пренатальное введение вальпроата, в высокой дозе частично блокирующего активность гистондеацетилаз, вызывает у детенышей искривления хвоста и конечностей, недоразвитие пальцев, а также определенное уменьшение веса, более позднее открытие глаз, ухудшение созревания ряда рефлексов. При оценке поведения в «открытом поле», «приподнятом крестообразном лабиринте», в тесте «принудительное плавание» выявлено снижение исследовательской активности, рост тревожности и депрессивности. При оценке параметров социального взаимодействия в ходе реакций выбора между матерью и другой кормящей самкой, между сибсом и незнакомым крысенком показано падение значимости «социальной новизны». При МРТ-анализе обнаружено повышение уровня T2-сигнала от стволовых структур и базальных ганглиев. Выявлено отставленное негативное влияние на материнское поведение самок, пренатально подвергшихся воздействию вальпроата.

Применение 5-МТ не вызвало у животных аномалий строения, однако обнаружено уменьшение веса и ряд нарушений психомоторного развития;

снижение исследовательской активности, рост тревожности, депрессивности, ухудшение социального взаимодействия. Паттерн изменений оказался несколько иным, чем в случае инъекции вальпроата, однако общая направленность эффектов была аналогична. Фокус воздействия 5-МТ оказался сосредоточен не столько на сфере «детской привязанности», сколько на показателях внутригруппового взаимодействия с особями того же возраста. Анализ на клеточном уровне выявил увеличение доли перинуклеарных олигодендроцитов в поясной извилине крыс, получавших 5-МТ. В совокупности результаты экспериментов данные позволяют считать гиперсеротонинергический подход адекватным способом моделирования РАС.

В ряде случаев изменения поведения животных в моделях РАС оказалось возможным скорректировать повторным интраназальным введением в раннем постнатальном периоде регуляторных пептидов (семакс, селанк, фрагменты вазопрессина).

Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Комиссии по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова.

Работа поддержана РФФИ (грант № 16-04-01009).

EXPERIMENTAL MODELS FOR AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Dubynin V.A., Sarycheva N.Yu., Krushinskaya Ya.V., Gedzun V.R.

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Department
Human and Animal Physiology, Moscow, Russia
dva-msu@yandex.ru

The relevance of the study of the development mechanisms of autism spectrum disorders (ASD) is extremely high. The experimental models used (laboratory animals) are very diverse and can be divided into two classes: the study of the role of specific genes (for example, Shank1-Shank3 mouse knockout strains, etc.) and the systemic effects of neurotoxic agents or other compounds that violate development and formation of the nervous system.

Within the framework of this project, the second approach was used and the behavior and morphological state of the nervous system of white rats were compared in models:

- administration of sodium valproate prenatally (mid-pregnancy, 600 mg / kg, once);
- administration of 5-methoxytryptamine (5-MT, 1 mg / kg daily, first to females, starting from the 12th day of pregnancy, and then to newborns up to the age of 20 days);
- administration of food-derived opioid peptide (exorphin C - the delta-selective wheat gluten fragment YPISL in 1-14 days of life, 5 mg / kg daily).

In the series with injections of exorphine C, it is shown that significant changes in the behavior of the adolescent rats concern only anxiety, learning ability, searching reactions, but not parameters of social interaction. Consequently, the hypothesis about the relationship between the development of ASD and nutrition of newborns was not directly confirmed in our experiment, despite the noticeable popularity of gluten-

free / casein-free diets. Obviously, it is necessary to take into account inflammatory processes occurring directly in the gastrointestinal tract (which is not modeled when intraperitoneal injection of the peptide used).

Prenatal administration of valproate, in a high dose of partially blocking the activity of histone deacetylases, causes in the pups tail and limb curvature, underdevelopment of the fingers, as well as a certain weight loss, later opening of the eyes, deterioration of the maturation of a number of reflexes. When assessing the behavior in the "open field", "elevated plus maze", in the test "forced swimming" revealed a decrease in search activity, anxiety and depression increase. When estimation the features of social interaction in the course of choices between the mother and another nursing female, between the sibling and the unfamiliar adolescent rat, the deterioration of the indicators of "social novelty" is shown. An MRI analysis revealed an increase in the level of the T2 signal from stem structures and basal ganglia. The negative effect (delayed in time for three months) on the maternal motivation in females, prenatally exposed to valproate, also revealed.

The use of 5-MT did not cause morphological abnormalities in animals, however, a decrease in weight and a number of psychomotor impairments were found; decrease in search activity, increase in anxiety and depression, deterioration of social interaction. The pattern of change turned out to be slightly different than in the case of valproate injection, but the overall directionality of the effects was similar. The focus of the impact of 5-MT turned out to be not so much on the sphere of "infant-mother attachment" as on the indicators of intra-group interaction with animals of the same age. Analysis at the cellular level revealed an increase in the proportion of perinuclear satellite oligodendrocytes in the cingulate gyrus of rats treated with 5-MT. Taken together, the results of the experiments suggest that the hyper-serotonergic approach is an adequate way to model the ASD.

In some cases, disorders in the behavior of animals in ASD models have proved possible to be corrected by repeated intranasal administration of regulatory peptides in the early postnatal period (semaphorins, oxytocin, vasopressin fragments).

The experiments were carried out in accordance with the requirements of the Commission on Bioethics of the Lomonosov Moscow State University.

This research project was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 16-04-01009).