

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89

Половые особенности поведения крыс с фетальным вальпроатным синдромом**И.Г. Капица*, Е.А. Иванова, Т.А. Воронина***Лаборатория психофармакологии, Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8***e-mail: ingakar73@mail.ru*

На экспериментальной модели расстройств аутистического спектра, вызванных пренатальным введением вальпроата натрия в дозе 500 мг/кг, установлено, что как у самцов, так и у самок крыс линии Вистар под влиянием этого соединения развиваются отклонения поведения, характерные для людей с данным заболеванием и проявляющиеся в нарушениях социального взаимодействия, двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, координации движений, пространственно-исследовательского поведения и гиперактивностью в ранее исследованной «знакомой» обстановке. Выраженность отмеченных нарушений поведения зависит от половой принадлежности животных, что необходимо учитывать при проведении экспериментальных исследований на модели расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: *расстройство аутистического спектра, половые различия, фетальный вальпроатный синдром, социальное взаимодействие, тревожность, крысы линии Вистар*

Расстройства аутистического спектра (РАС) — группа расстройств нейроразвития с гетерогенной этиологией, характеризующихся нарушениями в социальном взаимодействии и коммуникациях, а также ограниченными интересами и повторяющимися моделями поведения. Начиная с первых сообщений о заболевании, сделанных Лео Каннером в 1943 г. и затем Гансом Аспергером в 1944 г., отмечалось превалирование РАС у мальчиков, в соотношении 4–5:1, что имело различные последствия как для научных исследований, так и для клинической практики [1, 2]. Недавние крупномасштабные эпидемиологические исследования показали, что распространенность РАС у мальчиков и девочек может варьировать в диапазоне 2–5:1 и даже в меньших соотношениях, причем наблюдается тенденция к выявлению пропущенных ранее девочек с РАС с высоким уровнем функционирования [3]. При подозрении на РАС любого подтипа у взрослых заболевание диагностировалось у 72% мужчин и 66% женщин, причем у взрослых с высокофункциональным РАС ($IQ > 70$; $N = 827$) достоверных половых различий в выраженности симптомов социально-коммуникативной сферы не выявлено, как и в распространенности сопутствующих психопатологий при РАС разных подтипов [4].

Девочки и мальчики с РАС различаются по своим клиническим и нейробиологическим характеристикам, что обуславливает разные нарушения в поведении. У девочек типичные симптомы РАС — особенно, у тех, у которых нет умственной

неполноценности — проявляются в меньшей степени или по-другому, они лучше маскируют свои социальные трудности, могут иметь менее агрессивные и разрушительные проявления заболевания; при этом они чаще страдают от беспокойства и депрессии [4, 5]. Тем самым, РАС у девочек, особенно в более мягких формах, диагностируется сложнее. Знания половых различий проявлений РАС могут быть полезны для распознавания и терапии заболевания у обоих полов.

Экспериментальной моделью, пригодной для изучения половых различий при РАС, является модель фетального вальпроатного синдрома (ФВС) [6], индуцируемого введением солей вальпроевой кислоты (ВПК) в высоких дозах грызунам в критический период закрытия нервной трубки, что соответствует первому триместру беременности человека. Модель ФВС у грызунов признается одной из самых адекватных: у животных регистрируются изменения состояния ЦНС, сходные с человеческими, выражающиеся на морфологическом, нейромедиаторном и поведенческом уровнях [7–9]. Большинство исследований с использованием модели ФВС проводятся на самцах грызунов; только в небольшом количестве работ учитывался пол животных и связанные с ним различия в поведенческих и молекулярных изменениях в мозге [6]. Показано, что у самцов крыс с ФВС более выражены, чем у самок, социальные нарушения, повышены просудорожная готовность, особенно при использовании теста «Максимальный электрошок», и тревожность, снижена болевая чувствительность

[10–12]. У самцов мышей с ФВС в сравнении с самками выявлен более выраженный социальный дефицит, который проявлялся в снижении продолжительности обнюхивания социального объекта в тесте «Социальное взаимодействие» при сходном поведении в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» [13]. В других исследованиях у крыс обоих полов на фоне ФВС наблюдались стереотипное поведение [12], нарушение внимания и сенсомоторных реакций при минимальных различиях в специфических параметрах, характерных для РАС [14]. Клинически показано, что у пренатально подвергшихся воздействию ВПК детей РАС возникает в два раза чаще у мальчиков [8]; однако в другом исследовании обнаружена почти равная распространенность РАС, обусловленных пренатальным воздействием ВПК, у лиц обоего пола [9].

Наличие противоречивых данных требует дополнительного изучения половых различий в проявлениях РАС, что в дальнейшем, возможно, поможет прояснить фенотипические особенности и механизмы развития данной патологии у особей разного пола.

В настоящей работе мы изучали различия в проявлениях РАС у самцов и самок крыс линии Вистар с ФВС, вызванным пренатальным введением ВПК.

Материалы и методы

Исследование выполнено на крысах линии Вистар, родительское поколение которых было получено из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Моск. обл., Россия). Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51 и Приказом Минздрава РФ №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

ФВС вызывали пренатальным введением ВПК (Sigma-Aldrich, США) однократно внутрибрюшинно в дозе 500 мг/кг на 12,5-е сут беременности самкам крыс линии Вистар [15, 16]. Самкам крыс контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме (0,2 мл на 100 г веса животного). Новорожденных крысят

(43 особи: 25 — контрольных и 18 — крысят с ФВС) отлучали от самок на 21-е сут жизни, рассаживая по половому признаку по 4–5 животных в клетку Т/3С (43,5х27,5х15,5 см). Поведенческое тестирование крыс проводили с 35-х по 43-и сут жизни, что соответствовало среднему пубертатному периоду, который характеризуется повышенной тревожностью и ростом числа социальных игровых контактов [17, 18].

Для оценки нарушений в социальной сфере на 35-е сут постнатального развития крыс проводили тест «Социальное взаимодействие» [15, 16, 19], установка для которого представляет собой плексиглазовую камеру высотой, длиной и шириной 40х72х40 см, поделенную на равные отсеки перегородками с гильотинными дверями. Тестируемое животное помещали в центральный отсек, а в крайние отсеки ставили металлические сетчатые цилиндры, в одном из которых находилось незнакомое животное («социальный объект») того же возраста и пола, что и тестируемое, а другой был пустым («несоциальный объект»). Оценивали предпочтение социального объекта несоциальному по продолжительности нахождения животного в отсеках, числу заходов в них, а также числу контактных подходов к цилиндру с социальным объектом (расстояние менее 2 см) и длительности нахождения рядом с ним за 10 мин наблюдения. По полученным данным вычисляли коэффициент предпочтения социального объекта (отношение продолжительности нахождения крысы в отсеке с социальным объектом к сумме времени, проведенного в обоих отсеках).

Ориентировочно-исследовательское поведение и тревожность у крыс с ФВС изучали на 36-е сут их постнатального развития в тесте «Открытое поле» (ОП) (TS0501-R, «НПК Открытая Наука», Россия), регистрируя на протяжении 3 мин в условиях обычной освещенности показатели горизонтальной (перемещение по периферии, прецентральной и центральной части поля) и вертикальной двигательной активности, число заглядываний в норки и актов груминга [20]. По отношению суммы показателей горизонтальной активности в центральном и прецентральном секторах поля к общей сумме показателей горизонтальной двигательной активности вычисляли индекс тревожности у крыс.

Оценку пространственной рабочей памяти у крыс с ФВС проводили на 38-е сут постнатального развития в установке «Y-лабиринт» (TS1301-R, «НПК Открытая Наука», Россия). За 24 ч до опыта вход в один из рукавов лабиринта закрывали, крысу помещали в один из рукавов («домашний») и в течение 5 мин позволяли животному свободно исследовать этот и другой («альтернативный») открытые рукава. Через 24 ч крысу сажали в центр лабиринта с 3 доступными для исследования рукавами и на протяжении 5 мин регистрировали ко-

личество посещений животным каждого из рукавов («новый», «домашний» и «альтернативный») и время пребывания в них [21].

Оценку тревожности у крыс с ФВС проводили на 40-е сут их постнатального развития в установке «Темно-светлая камера» (ТСК) (TS0702-R, НПК «Открытая Наука», Россия), моделирующей конфликт между ориентировочно-исследовательской мотивацией, направленной на ознакомление со всей камерой, и норковым рефлексом — убегающим в предпочитаемый темный отсек [20]. Время наблюдения составляло 5 мин.

Моторную активность и координацию движений крыс с ФВС оценивали на 35–39-е и 43-и сут их постнатального развития в тесте «Вращающийся стержень» на аппарате Rat Rota-Rod (Ugo Basile, Италия): барабан 6 см в диаметре, разделенный на 4 одинаковые части пятью дисками и вращающийся с нарастающим ускорением от 5 до 54 оборотов в минуту.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «STATISTICA 10.0». Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. Так как в экспериментальных группах либо отсутствовало нормальное распределение, либо не соблюдалось межгрупповое равенство дисперсий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода непараметрической статистики Манна-Уитни. Для определения статистической значимости различий повторных измерений в группе использовали парный критерий Вилкоксона. Результаты в таблицах представлены как среднее \pm ошибка среднего. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Соль ВПК, введенная в дозе 500 мг/кг самкам крыс линии Вистар, вызвала нарушение развития позвоночника у потомства, что выражалось в 100% наличии искривленного хвоста, как у самцов, так и у самок крыс.

В тесте «Социальное взаимодействие» самцы крыс контрольной группы предпочитали отсек с социальным объектом, проводя в нём в 2,3 раза ($p < 0,05$) больше времени, чем в отсеке с несоциальным объектом. В то же время продолжительность нахождения самцов крыс с ФВС в разных по социальной значимости отсеках не отличалась (рис. 1). При этом на обследование социального объекта крысы-самцы с ФВС затрачивали столько же времени, что на обследование несоциального, тогда как самцы контрольной группы — в 2,13 раза ($p < 0,05$) больше (рис. 1).

Поведение контрольных самок крыс линии Вистар в тесте «Социальное взаимодействие» не отличалось от поведения самцов контрольной группы. Самки контрольной группы также предпочитали социальный объект, проводя в отсеке с ним в 3,0 раза ($p < 0,05$) больше времени и в 3,9 раза ($p < 0,05$) дольше обследуя его по сравнению с аналогичными параметрами, регистрируемыми в отсеке с несоциальным объектом.

Самки крыс с ФВС демонстрировали выраженное предпочтение несоциального объекта. Продолжительность нахождения в отсеке с социальным объектом и длительность его обследования у самок крыс с ФВС была соответственно в 2,4 ($p < 0,05$) и в 3,3 раз ($p < 0,05$) меньше, чем у самок крыс контрольной группы (рис. 1).

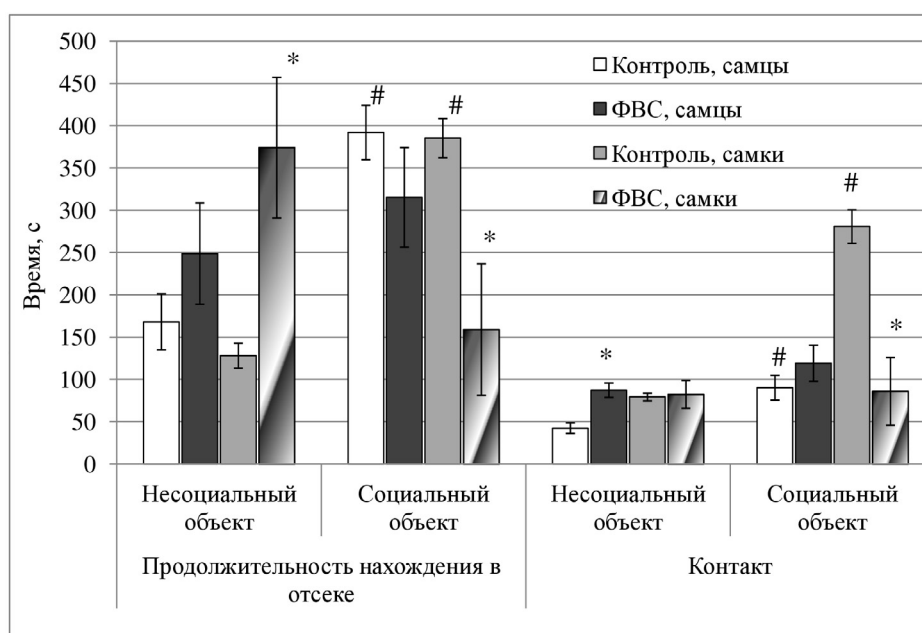


Рис. 1. Продолжительность нахождения самцов и самок крыс с ФВС в отсеках с объектами и контакта с ними в тесте «Социальное взаимодействие». * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» соответствующего пола; # — $p < 0,05$ относительно показателей для несоциального объекта (внутригрупповой показатель, парный критерий Вилкоксона)

Число заходов в отсеки со значимым и незначимым социальными объектами, а также общая двигательная активность у животных всех групп статистически не различались.

Полученные данные о явном отсутствии предпочтения социального объекта у самцов и самок крыс с ФВС в тесте «Социальное взаимодействие» свидетельствуют об утрате общительности, что характерно для РАС [15, 22, 23]. Отмеченные нарушения были более выражены у самок крыс с ФВС, что выразилось в уменьшении коэффициента предпочтения социального объекта на 60,0% ($p < 0,05$) относительно соответствующего контроля (рис. 2).

Изучение ориентировочно-исследовательского и двигательного поведения, а также уровня тревожности у крыс с ФВС проводили в установке «ОП». У самцов крыс с ФВС на 36-е сут их постнатального развития выявлено статистически значимое снижение горизонтальной двигательной активности на 49,5% в центральном и на 36,0% в прецентральных секторах установки, а также на 35,9% – вертикальной активности по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы (табл. 1). Индекс тревожности у самцов крыс с ФВС был в 1,6 раза ($p < 0,05$) ниже показателя контрольной группы, что указывает на повы-

шение тревожности у животных (табл. 1). Полученные результаты подтверждаются данными об уменьшении у крыс с ФВС двигательной активности в центральной части установки «ОП» при отсутствии выраженных изменений общего количества локомоций [16].

Отмеченное снижение двигательного и ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «ОП» у самцов крыс, подвергшихся воздействию ВПК, было еще более выраженным у самок. Так, горизонтальная активность самок крыс с экспериментальным РАС на периферии установки была статистически значимо меньше на 34,6%, число переходов в центральной и прецентральной зонах установки – на 75,0% и 68,2% соответственно, а число вертикальных стоек – на 62,6% по сравнению с соответствующими показателями самок крыс контрольной группы (табл. 1). Индекс тревожности у самок крыс с ФВС был в 2,0 раза ($p < 0,05$) ниже, а число актов груминга в на 52,3% ($p < 0,05$) выше по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы (табл. 1).

Полученные результаты в условиях теста «ОП» указывают на снижение у крысят с ФВС двигательной и ориентировочно-исследовательской активности при одновременном повышении тревожности, более выраженными у самок.

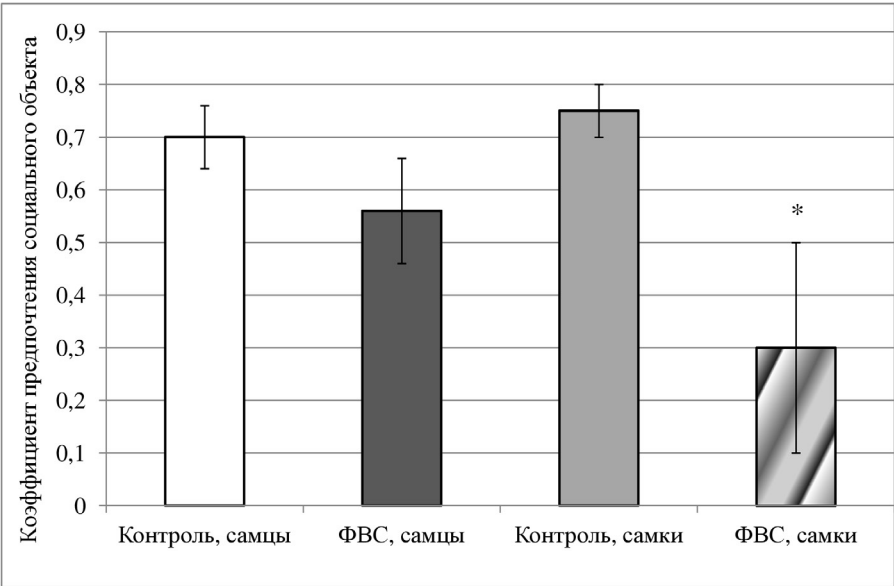


Рис. 2. Предпочтение социального объекта несоциальному самцами и самками крыс с ФВС в тесте «Социальное взаимодействие». * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» соответствующего пола

Таблица 1

Поведение самцов и самок крыс с ФВС в тесте «Открытое поле» (среднее \pm ошибка среднего)

Группа	Двигательная активность, ед.				Норки, ед.	Груминг, ед.	Индекс тревожности, %
	горизонтальная			вертикальная			
	периферия	2/3 поля	центр				
Контроль (самцы), n = 15	52,2±4,1	11,7±1,6	2,7±0,6	13,1±1,0	6,5±0,8	2,3±0,5	21,7±2,5
ФВС (самцы), n = 10	40,8±7,3	5,9±2,2*	1,0±0,5*	8,4±1,0*	3,8±1,9	3,0±0,9	13,6±2,9*
Контроль (самки), n = 10	65,7±5,5	10,7±1,0	1,6±0,3	15,5±1,5	9,5±1,2	2,1±0,5	16,4±2,0
ФВС (самки), n = 8	43,0±1,5*	3,4±1,2*	0,4±0,4*	5,8±0,9*	5,8±1,8	4,4±1,0*	8,0±2,6*

* – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» соответствующего пола

ВПК, введенная пренатально, вызывала нарушение характерной формы поведения грызунов, в основе которой лежит исследовательская мотивация и способность выбирать для посещения ранее не исследованное пространство. Так, в тесте «Y-лабиринт» крысы-самцы с ФВС оказывали выраженное предпочтение ранее обследованным «домашнему» и «альтернативному» рукавам. Доля времени, проведенного в «новом» рукаве, у крыс-самцов с ФВС была на 25,7% статистически значимо меньше показателя контрольной группы (табл. 2). Тогда как у самок крыс с ФВС доля времени, проводимая ими в «новом» рукаве, не отличалась от показателя самок крыс контрольной группы. Кроме того, у животных обоих полов с ФВС наблюдалось гиперактивное поведение, регистрируемое по увеличению общего числа переходов в 1,62 раза ($p < 0,05$) у самцов и в 1,95 раза ($p < 0,05$) у самок крыс по сравнению с аналогичным показателем соответствующего контроля (табл. 2).

Таким образом, у крыс с ФВС отмечались нарушение пространственного исследовательского поведения, что было более характерно для самцов, и гиперактивность, что согласуется с данными о свойственной животным с РАС стресс-индуцированной стереотипии и снижении двигательной активности в новой незнакомой ситуации и повышении локомоторной активности в знакомой, ранее исследованной обстановке [19, 24].

В тесте «ТСК» контрольные животные разных полов демонстрировали разное поведение. Так,

самки крыс линии Вистар проявляли меньшую тревожность и большую ориентировочно-исследовательскую активность по сравнению с самцами: длительность их нахождения в светлом отсеке была в 2,1 раза ($p < 0,05$) больше (табл. 3).

У самцов крыс с ФВС выявлены выраженные отклонения в поведении в тесте «ТСК» (табл. 3). Так, самцы крыс с ФВС в 1,7 раз ($p < 0,05$) больше времени проводили в светлом отсеке и статистически значимо меньше времени пребывали в темном отсеке по сравнению с контрольной группой самцов (табл. 3). Подобное поведение наблюдалось у крыс-самцов с ФВС и в других исследованиях [19], где с 33-х до 40-х сут жизни у животных регистрировалась повышенная активность в ТСК.

Самки крыс с ФВС в тесте «ТСК» демонстрировали повышенную тревожность, что проявлялось в уменьшении в 2,8 раза ($p < 0,05$) времени нахождения в светлом отсеке и значимом предпочтении темного отсека по сравнению с соответствующей контрольной группой (табл. 3).

Проведенное с 35-х по 43-и сут постнатального развития изучение моторной активности и координации движений в тесте «Вращающийся стержень» не выявило различий между контрольными группами самцов и самок крыс линии Вистар (рис. 3). Крысы обоих полов с ФВС демонстрировали статистически значимое снижение моторной активности и координации движений по сравнению с соответствующими контрольными группами, однако более выраженным это нарушение было в группе самок крыс с ФВС (рис. 3).

Таблица 2

Поведение самцов и самок крыс с ФВС в тесте «Y-лабиринт» (среднее \pm ошибка среднего)

Группа	Самцы		Самки	
	Контроль, n = 15	ФВС, n = 10	Контроль, n = 10	ФВС, n = 8
Время нахождения в «домашнем» рукаве, с	47,0 \pm 9,4	91,0 \pm 10,4*	28,9 \pm 8,4	90,3 \pm 15,4*
Время нахождения в «альтернативном» рукаве, с	35,2 \pm 5,6	81,3 \pm 12,7*	33,6 \pm 9,7	56,4 \pm 9,7
Время нахождения в «новом» рукаве, с	55,5 \pm 7,1	74,8 \pm 6,5	109,1 \pm 33,2	115,0 \pm 27,9
Доля времени, в «новом» рукаве, %	41,3 \pm 3,5	30,7 \pm 3,1*	55,8 \pm 9,9	42,6 \pm 9,2
Число заходов в «домашний» рукав, ед.	2,9 \pm 0,4	4,7 \pm 0,6*	1,7 \pm 0,3	4,4 \pm 0,9*
Число заходов в «альтернативный» рукав, ед.	2,9 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3*	2,0 \pm 0,4	3,6 \pm 0,6
Число заходов в «новый» рукав, ед.	2,5 \pm 0,3	4,5 \pm 0,4*	2,2 \pm 0,3	3,5 \pm 0,5
Общее число переходов, ед.	8,2 \pm 0,7	13,3 \pm 1,1*	5,9 \pm 0,8	11,5 \pm 1,9*

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» соответствующего пола

Таблица 3

Поведение самцов и самок крыс с ФВС в тесте «Темно-светлая камера» (среднее \pm ошибка среднего)

Группа	Самцы	Самки	Контроль, n = 10	ФВС, n = 8
	Контроль, n = 15	ФВС, n = 10		
Время нахождения в светлом отсеке, с	40,3 \pm 7,2	69,7 \pm 9,3*	83,8 \pm 5,2#	30,5 \pm 18,6*
Время нахождения в темном отсеке, с	252,8 \pm 7,5	223,2 \pm 9,7*	206,8 \pm 9,0#	260,4 \pm 17,7*
Число выглядываний, ед.	7,1 \pm 0,8	7,7 \pm 1,1	9,6 \pm 1,6	7,8 \pm 1,8
Число выходов в светлый отсек, ед.	3,6 \pm 0,7	4,5 \pm 0,9	4,2 \pm 1,2	2,6 \pm 1,5
Число заходов в темный отсек, ед.	4,7 \pm 0,7	5,2 \pm 1,0	4,8 \pm 1,2	3,5 \pm 1,4
Общее число переходов, ед.	8,3 \pm 1,4	9,7 \pm 1,8	9,0 \pm 2,3	6,1 \pm 1,5

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» соответствующего пола;

— $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» другого пола

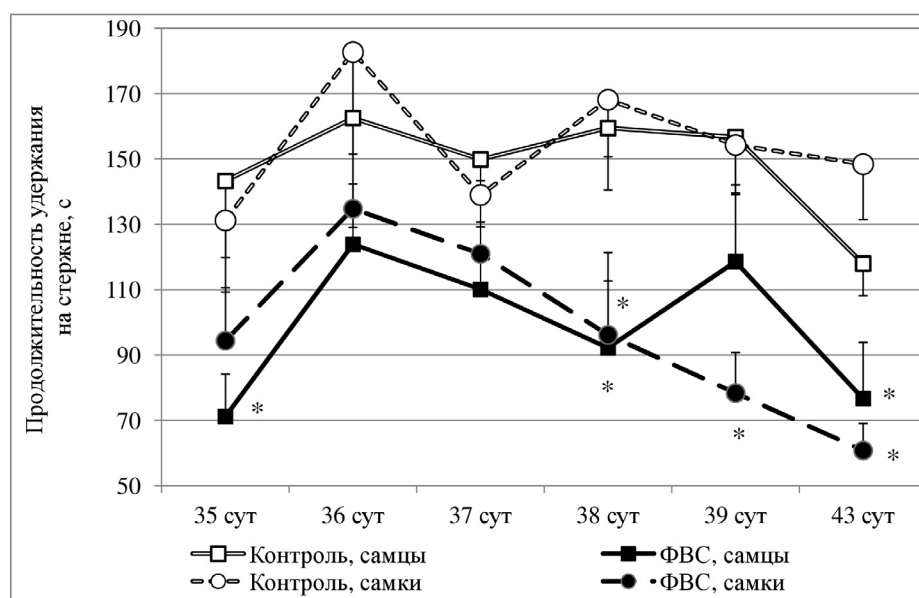


Рис. 3. Поведение самцов и самок крыс с ФВС в тесте «Вращающийся стержень».

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль» соответствующего пола

Проведенное исследование подтвердило наличие нарушений, характерных для РАС, как у самцов, так и у самок крыс с ФВС, что выразилось в предпочтении несоциального объекта социальному в тесте «Социальное взаимодействие», нарушении пространственно-исследовательского поведения и гиперактивности животных в ранее исследованной «знакомой» обстановке «Y-лабиринта», снижении двигательной и ориентировочно-исследовательской активности при одновременном повышении тревожности в тесте «ОП» и двигательнo-координационных нарушениях в тесте «Вращающийся стержень». Отмеченные нарушения были выраженными в большей степени у самок крыс с ФВС. Отличия в поведении самцов и самок крыс с ФВС наблюдались и в тесте «ТСК». Самцы крыс с ФВС демонстрировали извращение характерного для здоровых животных поведения, — избегания ярко освещенных незнакомых мест, предпочтения темной, закрытой «безопасной» зоны, — находясь длительно в светлом отсеке, тогда

как самки крыс с ФВС проявляли повышенную тревожность, предпочитая темный отсек.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют, что самцы и самки крыс линии Вистар в равной мере подвержены токсическому воздействию ВПК, введенной пренатально и моделирующей состояние, сходное с РАС; при этом проявления патологии могут иметь разную степень выраженности или даже противоположный характер в зависимости от половой принадлежности, что необходимо учитывать при экспериментальном исследовании данных расстройств, а также их терапии.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме № 0521-2019-0007. Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными, установленными Комиссией по биоэтике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lai M.-C., Lombardo M.V., Pasco G., Ruigrok A.N.V., Wheelwright S.J., Sadek S.A., Chakrabarti B., MRC AIMS Consortium, Baron-Cohen S. A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. N 6: e20835
2. Baron-Cohen S., Lombardo M.V., Auyeung B., Ashwin E., Chakrabarti B., Knickmeyer R. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? // PLoS Biol. 2011. Vol. 9. N 6: e1001081.
3. Lai M.-C., Lombardo M.V., Auyeung B., Chakrabarti B., Baron-Cohen S. Sex/gender differences and

autism: setting the scene for future research // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2015. Vol. 54. N 1. P. 11–24.

4. Wilson C.E., Murphy C.M., McAlonan G., et al. Does sex influence the diagnostic evaluation of autism spectrum disorder in adults? // Autism. 2016. Vol. 20. N 7. P. 808–819.

5. Hiller R.M., Young R.L., Weber N.J. Sex differences in autism spectrum disorder based on DSM-5 criteria: evidence from clinician and teacher reporting // Abnorm. Child Psychol. 2014. Vol. 42. N 8. P. 1381–1393.

6. Jeon S.J., Gonzales E.L., Mabunga D.F.N., Valencia S.T., Kim D.G., Kim Y., Adil K.J.L., Shin D., Park D., Shin C.Y. Sex-specific behavioral features of rodent

models of autism spectrum disorder // *Exp. Neurobiol.* 2018. Vol. 27. N 5. P. 321–343.

7. *Mabunga D.F., Gonzales E.L., Kim J.W., Kim K.C., Shin C.Y.* Exploring the validity of valproic acid animal model of autism // *Exp. Neurobiol.* 2015. Vol. 24. N 4. P. 285–300.

8. *Christensen J., Gronborg T.K., Sorensen M.J., Schendel D., Parner E.T., Pedersen L.H., Vestergaard M.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism // *J. Am. Med. Assoc.* 2013. Vol. 309. N 16. P. 1696–1703.

9. *Rasalam A.D., Hailey H., Williams J.H., Moore S.J., Turnpenny P.D., Lloyd D.J., Dean J.C.* Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder // *Dev. Med. Child Neurol.* 2005. Vol. 47. N 8. P. 551–555.

10. *Kim K.C., Kim P., Go H.S., Choi C.S., Park J.H., Kim H.J., Jeon S.J., Dela Pena I.C., Han S.H., Cheong J.H., Ryu J.H., Shin C.Y.* Male-specific alteration in excitatory post-synaptic development and social interaction in prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder // *J. Neurochem.* 2013. Vol. 124. N 6. P. 832–843.

11. *Cho H., Kim C.H., Knight E.Q., Oh H.W., Park B., Kim D.G., Park H.-J.* Changes in brain metabolic connectivity underlie autistic-like social deficits in a rat model of autism spectrum disorder // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. N 1: 13213.

12. *Schneider T., Roman A., Basta-Kaim A., Kubera M., Budziszewska B., Schneider K., Przewłocki R.* Gender-specific behavioral and immunological alterations in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid // *Psychoneuroendocrinology.* 2008. Vol. 33. N 6. P. 728–740.

13. *Kataoka S., Takuma K., Hara Y., Maeda Y., Ago Y., Matsuda T.* Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16. N 1. P. 91–103.

14. *Anshu K., Nair A.K., Kumaresan U.D., Kutty B.M., Srinath S., Laxmi T.R.* Altered attentional processing in male and female rats in a prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder // *Autism Res.* 2017. Vol. 10. N 12. P. 1929–1944.

15. *Bambini-Junior V., Rodrigues L., Behr G.A., Moreira J.C.F., Riesgo R., Gottfried C.* Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: Behavioral changes and liver parameters // *Brain Res.* 2011. Vol. 1408. P. 8–16.

16. *Lin H.C., Gean P.W., Wang C.C., Chan Y.H., Chen P.S.* The amygdala excitatory/inhibitory balance in a valproate-induced rat autism model // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8. N 1: e55248.

17. *Ватаева Л.А.* Возрастные изменения в уровне тревожности у самцов и самок крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта // *Ж. эвол. биохим. физиол.* 2003. Т. 39. № 4. С. 379–383.

18. *Шишелова А.Ю.* Формирование половых различий в развитии исследовательской активности крыс пубертатного периода // *Ж. высш. нерв. деят.* 2012. Т. 62. № 1. С. 33–42.

19. *Kerr D.M., Downey L., Conboy M., Finn D.P., Roche M.* Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism // *Behav. Brain Res.* 2013. Vol. 249. P. 124–132.

20. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

21. *Vallée M., Mayo W., Dellu F., Le Moal M., Simon H., Maccari S.* Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. N 7. P. 2626–2636.

22. *Kaidanovich-Beilin O., Lipina T., Vukobradovic I., Roder J., Woodgett J.R.* Assessment of social interaction behaviors // *J. Vis. Exp.* 2011. N 48: e2473.

23. *Silverman J.L., Yang M., Lord C., Crawley J.N.* Behavioral phenotyping assay for mouse models of autism // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. Vol. 11. N 7. P. 490–502.

24. *Iwata K., Izumo N., Matsuzaki H., et al.* Vldlr overexpression causes hyperactivity in rats // *Mol. Autism.* 2012. Vol. 3. N 1: 11.

Поступила в редакцию 25.03.2020 г.

После доработки 07.05.2020 г.

Принята в печать 20.05.2020 г.

RESEARCH ARTICLE

Sex-specific behavioral characteristics of rats with fetal valproate syndrome

I.G. Kapitsa*, E.A. Ivanova, T.A. Voronina

*Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology,
ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315, Russia
e-mail: ingakap73@mail.ru

Both male and female Wistar rats with experimental model of autism spectrum disorders induced by prenatal administration of valproate sodium at a dose of 500 mg/kg have behavioral abnormalities similar for people with these disorders, including abnormalities of social interaction, locomotor, orientation and exploratory behaviour, coordination of movement, spatial exploration behavior and hyperactivity in previously explored “familiar” environments. The severity of behavioral abnormalities in rats with fetal valproate syndrome exhibits sex

differences, which must be taken into account when conducting experimental studies on this model.

Keywords: *autism spectrum disorders, sex differences, fetal valproate syndrome, social interaction, anxiety, Wistar rats*

Сведения об авторах

Капица Инга Геннадиевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: ingakar73@mail.ru

Иванова Елена Анатольевна — канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Воронина Татьяна Александровна — докт. мед. наук, проф., зав. лабораторией психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Тел.: 8-495-601-24-14; e-mail: voroninata38@gmail.com