

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
МОДЕЛИРОВАНИИ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

© 2022 г. А. А. Алымов¹, *, И. Г. Капица¹, Т. А. Воронина¹

¹Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

*E-mail: alymovaleksandar@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.09.2021 г.

После доработки 15.11.2021 г.

Принята к публикации 15.11.2021 г.

На модели фетального вальпроатного синдрома (ФВС), индуцированного однократным подкожным введением натриевой соли вальпроевой кислоты (ВН) в дозе 400 мг/кг на 12.5-й день гестации мышам линии BALB/c, обнаружено снижение социального взаимодействия у молодых половозрелых мышей (52–62-е дни постнатального развития), особенно выраженное у самок, снижение предпочтения к исследованию нового социального объекта (социальная новизна) у самцов, нарушение типичных характеристик гнездования по уменьшению числа полностью построенных гнезд у самцов и самок, снижение оборонительного поведения при предъявлении запаха хищника, более выраженное у самок. Введение афобазола (10 мг/кг, ежедневно, интрагастрально через зонд), с раннего постнатального периода до периода половой зрелости (с 7-го по 62-й дни жизни) нивелировало большинство обусловленных пренатальным введением большой дозы вальпроата натрия нарушений социального поведения, что выразилось в отсутствие различий в показателях, регистрируемых в тесте социальное взаимодействие с данными контрольной группы (самцы) или в их улучшении (самки), повышении реакции самцов мышей BALB/c с ФВС на социальную новизну до контрольных значений, улучшении видовой активности, направленной на обеспечение терморегуляции и процессов размножения – строительство идеального гнезда представителями обоих полов и в повышении реакции избегания на предъявление запаха хищника, как у самцов, так и у самок. Полученные данные свидетельствуют о том, что афобазол на модели ФВС у мышей линии BALB/c способствует снижению нарушений в социальной сфере, в том числе улучшению поведения, направленного на продолжение рода и его защиту.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, фетальный вальпроатный синдром, молодые половозрелые самцы и самки мышей линии BALB/c, социальные взаимоотношения, афобазол

DOI: 10.31857/S0869813922020029

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это клинически разнородная группа расстройств, характеризующаяся отставанием и задержкой в развитии разнообразных психических функций и качественными отклонениями в социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и занятий. Для РАС характерно проявление первых признаков заболевания в раннем детском возрасте и сохранение аномалий социального функционирования и особенностей поведения в подростковом и взрослом возрасте [1, 2].

Широко используемая экспериментальная модель РАС, релевантная как на мышах, так и на крысах, – фетальный вальпроатный синдром (ФВС) – индуцируется пренатальным введением высокой дозы натриевой соли вальпроевой кислоты (ВН) на 11.5–12.5-й дни эмбрионального развития (период закрытия нервной трубки и формирования ствола мозга). Вальпроевая кислота (2-пропил-пентановая кислота) является одним из самых широко применяемых средств для лечения эпилепсии, а также биполярных расстройств и мигрени, однако ее применение на ранних сроках беременности повышает риск нарушений развития мозга у плода, приводя к гиперактивности, дефициту внимания, задержке речи и аутизму [3]. У мышей различных линий после пренатального введения вальпроевой кислоты отмечается снижение уровня социализации и социального предпочтения [4–6], стереотипное поведение [4, 5].

В проведенном ранее исследовании в условиях модели ФВС нами были обнаружены задержка развития и нарушение поведения у мышей линии BALB/c в гнездовом периоде (с 6-х по 14-е сутки постнатального развития), проявившиеся в более позднем открывании глаз, отставании формирования сенсомоторных рефлексов, ухудшении моторики и координации движений, в ухудшении социального распознавания (отсутствие предпочтения материнского запаха), а также выявлено позитивное влияние на отмеченные нарушения афобазола – небензодиазепинового анксиолитика, обладающего, помимо противотревожного, рядом фармакологических эффектов, в том числе нейропротективным действием [7].

С учетом роста роли социальных взаимоотношений, а также полового и оборонительного поведения с наступлением половой зрелости [8], целью настоящего исследования явилось изучение поведенческих изменений, определяющих ключевую роль в спектре видового поведения, у молодых половозрелых самцов и самок мышей линии BALB/c с ФВС и их коррекции афобазолом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные. Исследование проведено на мышах линии BALB/c (возраст 52–62 дня, масса тела 17.0–23.0 г), родительское поколение которых было получено из филиала “Столбовая” ФГБУН “НЦБМТ ФМБА”. Мышей содержали в стандартных условиях вивария ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова” при регулируемом световом режиме 12 ч/12 ч (свет/темнота) и постоянной температуре (21–23°C) со свободным доступом к воде и гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92) в полипропиленовых клетках с решеткой из цинкохромовой стали, с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки в соответствии с приказом МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики” и санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”, утвержденными 29.08.2014 г. № 51. Проведение экспериментов было одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В.В. Закусова” (протокол № 1 от 31.01. 2020 г.).

Моделирование РАС и его коррекция. Животных для исследования получали от половозрелых виргинных самок мышей BALB/c, которых оплодотворяли на стадии проэструса или эструса, определяемой по цитологической картине влагалищного мазка. Самок мышей рассаживали по 2–3 особи в отдельные клетки в первой половине дня, а с 17 часов вечера до 9 утра следующего дня, который впоследствии принимали за “0” (Е0) день развития плода, подсаживали к ним одного самца того же возраста и линии. Оплодотворенных самок содержали по 4–5 особей в одной клетке до появления видимых признаков беременности, после чего размещали в индивидуальные клетки. Для получения экспериментального РАС использовали

модель фетального вальпроатного синдрома: самкам мышей BALB/c на 12.5-й день беременности (E12.5) подкожно вводили вальпроат натрия (ВН) (Sigma-Aldrich Company) в дозе 400 мг/кг в объеме 0.1 мл на 10 г массы тела [9, 10]. Самкам, из потомства которых формировали группы “пассивного” контроля, в эти же сроки (E12.5) подкожно вводили 0.9%-ный раствор хлорида натрия в эквивалентном объеме (0.1 мл на 10 г массы). День появления мышат принимали за “0” сутки постнатального развития (P0). Полученное потомство было разделено на 6 групп: две группы “Контроль” – самцы и самки, рожденные от мышей, которым в период беременности вводили 0.9%-ный раствор хлорида натрия; две группы “ВН” – самцы и самки с ФВС, рожденные от мышей, которым в период беременности вводили ВН; и две опытные группы “ВН + Аф” – самцы и самки с ФВС, которым начиная с P7 по P62 ежедневно перорально (внутри) вводили афобазол в дозе 10 мг/кг. Животные групп “Контроль” и “ВН” с P7 по P62 перорально (внутри) получали дистиллированную воду в эквивалентном объеме (0.1 мл на 10 г массы). Введение препаратов в тестовые дни осуществлялось в основном после проведения экспериментов за исключением дня теста “построение гнезда”, где животные получали препарат до посадки в индивидуальные клетки.

Изучение поведенческих изменений, играющих важную роль в спектре видового поведения животных, проводили у молодых взрослых мышей линии BALB/c с ФВС в возрасте 52–62 дня [11].

Тесты “социальное взаимодействие” и “социальное узнавание”. Дефицит социального взаимодействия, связанный с PAC, оценивали с помощью тестов на общительность, позволяющих оценить наличие социального предпочтения, а также дискриминации социальной новизны – “социальное взаимодействие” и “социальное узнавание” [12–16]. В этих тестах позитивные поведенческие реакции, измеряемые как увеличенное отношение подходов (длительности исследования) к препятствующей тактильному контакту емкости, содержащей социальный объект (незнакомую мышшь-стимул), к пустой емкости, были опосредованы только обонятельными сигналами.

Тесты “социальное взаимодействие” и “социальное узнавание” последовательно проводили в специальной установке, представляющей собой камеру с прозрачными стенками длиной 60, шириной 25 и высотой 30 см, поделенной прозрачными перегородками с дверцами на три равных отсека. Тестируемое животное помещали в центральный отсек установки и в течение 10 мин позволяли свободно перемещаться по ней, затем животное блокировали в центральном отсеке, в один из крайних помещали животное, прикрытое цилиндром со стенками из металлической сетки (11 см в высоту и 9 см в диаметре), а в другой – новый несоциальный объект (аналогичный пустой цилиндр). В течение следующих 10 мин оценивали продолжительность пребывания тестируемого животного в отсеках, длительность обследования объектов, число заходов в отсеки и контактов с объектами. По окончании этапа тестируемое животное блокировали в центральном отсеке, несоциальный объект заменяли на 2-ю новую незнакомую мышшь того же пола, линии и массы тела. В течение 10 следующих мин оценивали описанные ранее показатели.

Тест “построение гнезда”. Строительство гнезда – врожденное поведение грызунов, направленное на обеспечение терморегуляции, укрытия и содержание детенышей [17]. Мыши, как самцы, так и самки, строят гнезда одинакового размера. Для построения надлежащего гнезда, мышам необходимо выполнить комплекс актов, зависящий от функциональной целостности их сенсорных и моторных систем. Процесс гнездования нарушается поражениями головного мозга, в том числе гиппокампа и медиальной префронтальной коры, заболеваниями ЦНС, а также фармацевтическим вмешательством, например, введением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [18].

Тест “построение гнезда” [19] проводили в клетке формата Т/2А, наполненной кукурузными опилками высотой 5 см. За 3 ч до начала эксперимента животных рассаживали индивидуально по клеткам, по истечении этого срока в клетку помещали спрессованный ватный диск диаметром 5 см. Через 24 ч животных аккуратно вынимали из клеток. Результаты оценивали по пятибалльной шкале, в которой 1 балл – ватный диск почти не тронут (более 90% не тронут), 2 балла – ватный диск умеренно измельчен (не тронут 50–90% диска), 3 балла – ватный диск в основном измельчен, но разбросан по клетке, не сформирован в гнездо (не тронут менее 50%, вата занимает более четверти площади пола клетки), 4 балла – идентифицируемое, но плоское гнездо (более 90% диска измельчено, материал собирается в гнездо в пределах четверти площади пола клетки, но гнездо плоское, со стенами ниже половины высоты тела мыши), 5 баллов – идеальное гнездо (более 90% диска измельчено, гнездо представляет собой кратер, стены которого превышают половину высоты тела мыши).

Тест “исследование аверсивного запаха” проводили в установке “У-лабиринт”, (ООО НПК Открытая наука, Россия), выполненной из жесткого поливинилхлорида серого цвета и представляющей собой три одинаковых рукава, сходящихся в центре под углом 120°, длиной 32.5 см, шириной 8.5 см и высотой боковых стенок 15 см. В качестве источника страха, основанного на инстинктивном поведении, у мышей используют запах хищников, таких как лиса или кошка, типичным видовым поведением у грызунов при предъявлении данных запахов являются снижение двигательной активности, избегание источника запаха, фризинговые реакции [20, 21]. Мыши были предварительно адаптированы к условиям лабиринта за сутки до опыта. В день тестирования в дистальный конец одного из 3-х рукавов лабиринта помещали чашку Петри, содержащую фильтровальную бумагу размерами 1 × 1 см, на которую наносили 0.1 мл 1%-ного раствора натуральной мочи лисы (Minnesota Brand Red Fox Urine) [20]. Перед каждым тестированием фильтровальную бумагу сменяли, чашку Петри обрабатывали раствором этилового спирта и перемещали в следующий по часовой стрелке рукав. Мышь помещали в центр лабиринта и в течение 5 мин регистрировали количество заходов и время, проведенное в рукавах лабиринта, а также латентный период первого контактного подхода (на расстоянии менее 1 см) к источнику запаха, количество контактных подходов к источнику запаха и продолжительность нахождения около него.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ GraphPad Prism v.8.4.3. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Различия между группами оценивали непараметрическими тестами Краскела–Уоллиса, и при наличии достоверных отличий в первом тесте использовали тест Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони. Данные представлены как медиана и квартили 25 и 75% (Me(Q1; Q3)). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0.05$ в случае теста Краскела–Уоллиса и теста Манна–Уитни при внутригрупповом сравнении, при $p < 0.017$ – в случае теста Манна–Уитни для парного сравнения трех групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тест “социальное взаимодействие”. Оценка поведения самцов мышей BALB/c всех групп в тесте “Социальное взаимодействие” на P52–55 не выявила различий по числу заходов животных в отсеки, содержащие разные по социальной значимости объекты, что свидетельствует о равной двигательной активности животных (табл. 1). Вместе с тем, самцы мышей группы “ВН” 36% времени наблюдения проводили в центральном отсеке, что, возможно, свидетельствует о наличии тревожного компонента, в то время как продолжительность нахождения в центре уста-

Таблица 1. Влияние афобазола (10 мг/кг, интрагастрально, курсовое введение с P7 по P52–55) на поведение молодых половозрелых самцов и самок мышей BALB/c с ФВС в тесте “социальное взаимодействие”, Me (Q1; Q3)

Группа	Число заходов в отсек, ед.		Число контактов, ед.		Длительность нахождения в отсеке, с			Длительность контакта, с	
	с мышью	без мыши	с мышью	без мыши	центр	с мышью	без мыши	с мышью	без мыши
Самцы									
Контроль n = 8	8.0 (8.0; 9.0)	8.0 (7.8; 8.5)	15.5 (14.0; 17.3)	22.5 (19.8; 25.5)	113.6 (106.4; 126.7)	228.1 (219.7; 244.6)	241.4 (221.1; 263.8)	135.0 (125.6; 150.7)	128.0 (116.1; 142.0)
ВН n = 8	9.0 (7.3; 10.8)	8.5 (7.3; 9.8)	16.0 (14.3; 22.3)	16.0 (13.3; 18.0) [#]	192.6 (177.3; 255.3) [#]	179.4 (153.1; 203.4) [#]	176.9 (142.6; 238.1)	105.9 (76.8; 122.5) [#]	77.7 (71.6; 84.0) [#]
ВН + Аф n = 8	8.0 (5.0; 9.5)	9.0 (7.0; 11.5)	16.0 (11.5; 21.0)	19.0 (17.0; 22.5) [*] <i>p</i> < 0.05	120.3 (99.5; 127.4) [*]	215.9 (174.4; 234.6)	281.4 (223.9; 335.0) [*]	115.7 (113.0; 132.5)	129.0 (118.7; 144.6) [*]
Самки									
Контроль n = 8	6.0 (6.0; 8.3)	7.0 (4.0; 9.0)	15.5 (15.0; 19.8)	17.5 (13.8; 22.0)	87.8 (82.2; 141.1)	214.3 (161.6; 296.9)	235.4 (161.2; 272.7)	131.6 (120.3; 158.5)	121.5 (90.8; 139.3)
ВН n = 9	9.5 (6.5; 10.8)	10.0 (6.5; 13.5)	15.0 (10.0; 16.0)	19.0 (16.0; 24.0) ^{&}	150.9 (100.0; 224.2)	174.9 (117.7; 201.5) [#]	249.4 (228.4; 296.1) ^{&}	100.6 (73.1; 111.5) [#]	113.6 (104.5; 177.7) ^{&}
ВН + Аф n = 8	6.0 (4.8; 7.0) [*]	6.5 (3.8; 7.0) [*]	17.5 (10.8; 20.0)	14.5 (13.0; 15.3) [*]	95.4 (82.1; 109.4)	268. (234.6; 304.7) [*]	232.5 (201.2; 247.1)	133.4 (121.2; 183.9) [*]	110.2 (101.0; 122.8) ^{&} <i>p</i> < 0.09

[#] – *p* < 0.017 по сравнению с группой “Контроль”, * – *p* < 0.017 по сравнению с группой “ВН”, & – *p* < 0.05 достоверность различий при сравнении с аналогичным показателем “с мышью” той же группы; ВН – вальпроат натрия; Аф – афобазол.

новки самцов мышей групп “Контроль” и “ВН + Аф” была значимо меньше и равнялась примерно 19% от всего времени наблюдения. Самцы мышей группы “ВН” достоверно меньше контактировали с несоциальным объектом, а продолжительность контактов как с социальным, так и с несоциальным объектом, была значимо ниже в сравнении с контрольными животными (табл. 1). У самцов групп “Контроль” и “ВН + Аф” продолжительность нахождения в отсеках с разными по социальной значимости объектами и контактов с ними как при межгрупповых, так и при внутригрупповых сравнениях, была сопоставима (табл. 1), что свидетельствует о сниженной способности данной линии мышей в распознавании социальных стимулов и о возможном предотвращении афобазолом усугубления социального дефицита, характерного для PAC.

Самки мышей BALB/c группы “ВН” в тесте “Социальное взаимодействие” демонстрировали повышение двигательной активности, достигавшей значимого различия по сравнению с группой “ВН + Аф”. При этом различий по числу посещений разных по социальной значимости отсеков у самок всех тестируемых групп, так же как и у самцов, не обнаружено (табл. 1).

Самки мышей группы “ВН”, так же, как и самцы, проводили в центральном отсеке больше времени (28% от всего времени наблюдения), чем животные групп “Контроль” и “ВН + Аф”, при этом длительность их нахождения в отсеке с социальным объектом, продолжительность и число контактов с ним было значимо меньше, чем у животных группы “Контроль”. Самки мышей группы “ВН” не оказывали предпочтения социальному объекту, что проявилось в значимом снижении длительности контактов с ним, а также продолжительности нахождения в отсеке с социальным объектом по сравнению с соответствующими данными, регистрируемыми относительно несоциального объекта (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о выраженном дефиците социального взаимодействия у самок BALB/c с экспериментальным PAC.

Афобазол, при его хроническом введении, улучшил показатели социального взаимодействия у самок BALB/c с ФВС, что выразилось в увеличении на 34% (*p* < 0.05)

Таблица 2. Влияние афобазола (10 мг/кг, интрагастрально, курсовое введение с P7 по P52–55) на поведение молодых половозрелых самцов и самок мышей BALB/c с ФВС в тесте “социальное узнавание”, Ме (Q1; Q3)

Группа/ параметр	Число контактов, ед		Длительность, с				
			нахождения			контакта	
	с незнакомой мышью	со знакомой мышью	в центр. отсеке	в отсеке с незнакомой мышью	в отсеке со знакомой мышью	с незнакомой мышью	со знакомой мышью
Самцы							
Контроль n = 8	19.5 (18.3; 21.3)	17.5 (17.0; 18.5)	189.8 (161.9; 197.0)	239.0 (224.2; 252.6)	196.2 (173.4; 215.7) ^{&} p < 0.09	107.1 (102.0; 119.8)	78.9 (71.6; 79.7) ^{&}
ВН n = 8	16.0 (15.8; 17.5)	11.0 (9.8; 13.0) ^{#&}	238.6 (204.4; 258.3)	227.0 (216.5; 232.5)	139.2 (122.4; 170.1) ^{#&} p < 0.05	72.4 (59.6; 80.8) [#]	48.2 (43.4; 55.7) [#]
ВН + Аф n = 8	16.0 (14.0; 16.5)	12.0 (11.0; 13.5)	140.6 (133.9; 170.6) [*]	215.0 (195.1; 277.3)	222.7 (163.5; 260.4)	103.2 (92.1; 126.3) [*]	72.1 (57.5; 83.4) ^{&*} p < 0.05
Самки							
Контроль n = 8	16.5 (13.3; 20.5)	16.0 (12.3; 18.3)	176.1 (166.3; 193.3)	199.9 (159.6; 238.5)	206.2 (173.9; 225.6)	103.7 (61.3; 112.0)	73.5 (67.4; 85.3)
ВН n = 9	17.0 (15.0; 18.0)	12.0 (10.0; 17.0) ^{&}	198.2 (133.6; 212.8)	226.3 (209.3; 324.4)	162.2 (133.2; 173.7) ^{#&}	93.6 (72.1; 130.9)	75.6 (43.9; 85.6) ^{&}
ВН + Аф n = 8	14.0 (9.8; 15.5)	12.5 (10.5; 14.0)	123.2 (91.7; 171.6)	211.1 (108.2; 278.0)	229.0 (188.5; 263.2) [*]	82.2 (45.8; 132.1)	66.9 (58.0; 90.1)

[#] – p < 0.017 по сравнению с группой “Контроль”, ^{*} – p < 0.017 по сравнению с группой “ВН”; [&] – p < 0.05 достоверность различий при сравнении с аналогичным показателем “с незнакомой мышью” той же группы; ВН – вальпроат натрия; Аф – афобазол.

длительности контакта с социальным объектом по сравнению с несоциальным (внутригрупповое сравнение), а также в увеличении на 65% длительности нахождения в отсеке с социальным объектом и на 55% – контакта с ним, по сравнению с группой “ВН” (табл. 1).

Таким образом, у самцов BALB/c с ФВС наблюдалось индифферентное поведение по отношению к новым объектам независимо от их социальной принадлежности, а также повышение тревожности, тогда как поведение самцов с ФВС, получавших афобазол, было тождественно поведению мышей группы “Контроль”. Социальное поведение самок BALB/c с ФВС отличалось от поведения самцов той же группы, более выраженным дефицитом социального взаимодействия. Афобазол уменьшал отмеченное нарушение, вызывая у самок BALB/c с ФВС стойкое предпочтение социального объекта. Таким образом, самки BALB/c с ФВС избегали социальных контактов, а введение афобазола приводило к улучшению социального взаимодействия до уровня контрольных животных.

В тесте “социальное узнавание” самцы BALB/c с ФВС продолжали оказывать предпочтение центральному отсеку по сравнению с другими группами мышей. При этом хотя у самцов мышей группы “ВН” количество контактов с незнакомой мышью и продолжительность нахождения в отсеке с ней была значимо больше соответствующих показателей для знакомой мыши, продолжительность контактов с обоими объектами была на 41 и 39% меньше, чем у животных групп “Контроль” и “ВН + Аф” соответственно (табл. 2). Продолжительность контактов самцов контрольной группы и группы, получавшей афобазол на фоне ФВС, с незнакомой мышью относительно знакомой была на 58 и 55% значимо выше соответственно, тогда как в группе “ВН” она равнялась 33%.

Самки BALB/c группы “Контроль” не оказывали предпочтения какому-либо из объектов, так же как и самки с ФВС, получавшие афобазол. Однако самки группы “ВН” проводили в отсеке с незнакомой мышью значимо больше времени, чаще и дольше контактировали с ней, чем со знакомой мышью (табл. 2). Возможно, полученные результаты являются гендерной особенностью самок линии BALB/c с ФВС, что требует дальнейшего изучения.

Известно, что грызуны, подвергшиеся пренатальному воздействию ВН, менее склонны к новизне, при этом предпочтение знакомого объекта не зависит от социального контекста, что согласуется с поведением, наблюдаемым у детей с РАС, которые часто чувствуют себя более комфортно со знакомыми предметами, а также с людьми [22].

Полученные данные свидетельствуют о снижении предпочтения к исследованию новизны у самцов мышей BALB/c с ФВС в тесте “социальное узнавание”, что выразилось в отсутствии различий в продолжительности контактов со знакомым и новым социальными объектами. Введение афобазола улучшало реакцию мышей BALB/c с ФВС на новизну до контрольных значений.

Одной из особенностей РАС является нарушение в системе обонятельного анализатора, которое рассматривается как отражение патологии нервных узлов, связанных с обонянием: обонятельной луковицы и вентральной височной обонятельной коры [23]. Кроме того, у детей с РАС обнаружена сниженная реакция на запахи при нормальном определении их наличия [24].

Видоспецифичным для грызунов, ведущих преимущественно ночной образ жизни, является превалирование использования обоняния наряду с тактильными и слуховыми ощущениями для определения социального и несоциального поведения и успешного выживания вида [25]. Сигнальные процессы передачи различной индивидуальной информации посредством запахов у грызунов опосредуются одним из гормонов, отвечающих за социальное поведение, окситоцином [26]. Показано, что назальное введение окситоцина мышам-стимуляторам в тесте “социального узнавания” увеличивало контактность мышей C57Bl/6, так же, как и системное введение буспирона (агониста 5-HT_{1A}), в то время как инфузия назального антагониста окситоцина с последующей системной инъекцией буспирона стимулирующим мышам блокировала этот процесс, это указывает, что путь 5-HT→окситоцин является основным модулятором социальных “дружественных” сигналов. При этом мыши BALB/c изменений в социальном поведении в данном эксперименте не обнаруживали, что свидетельствует как о наличии дефицита в распознавании социальных сигналов, так и об особенностях серотониновой и окситоциновой систем у мышей данной линии [27].

В целом, социальная дискриминация в тесте “социального узнавания” определяется не только показателями памяти (знакомство со стимулирующими животными), но и их обонятельными характеристиками, а также тягой к стабильным условиям существования, при росте тревожности в измененных условиях. Таким образом, пренатальное введение ВН самцам мышей BALB/c усилило характерные для линии проявления социальной дискриминации, а введение афобазола их корректировало, возвращая к контрольным показателям.

Тест “построение гнезда”. Мыши с ФВС (P56–57) в тесте “построение гнезда” независимо от пола демонстрировали снижение поведенческой видовой активности (тест Крускала–Уоллиса), направленной на обеспечение терморегуляции и процессов размножения (табл. 3), что выразилось в снижении числа полностью построенных гнезд на 39.5% у самцов и на 31.9% у самок в отличие от мышей контрольной группы соответствующего пола.

Мыши с ФВС, получавшие афобазол, строили идеальное гнездо (кратер со стенами), так же, как и животные контрольных групп (табл. 3).

Таблица 3. Влияние афобазола на поведение молодых половозрелых самцов и самок мышей BALB/c с ФВС в тесте “построение гнезда”, Ме (Q1; Q3)

Параметр/группа	Самцы			Самки		
	контроль <i>n</i> = 8	ВН <i>n</i> = 8	ВН + Аф <i>n</i> = 8	контроль <i>n</i> = 8	ВН <i>n</i> = 9	ВН + Аф <i>n</i> = 8
Балл	5.0 (4.3; 5.0)	4.0 (2.8; 5.0)	5.0 (5.0; 5.0)	5.0 (5.0; 5.0)	5.0 (4.0; 5.0)	5.0 (5.0; 5.0)
% животных с 5 баллами	75	37.5	100	87.5	55.6	100
Тест Крускала–Уоллиса	<i>p</i> = 0.022, <i>K</i> = 7.37			<i>p</i> = 0.050, <i>K</i> = 6.03		

В тесте “Y-образный лабиринт с предъявлением аверсивного запаха” поведение самцов мышей линии BALB/c с ФВС (P61–62) не отличалось от поведения животных без патологии. Данное обстоятельство может быть объяснено тем, что мыши линии BALB/c изначально обладают аутизм-релевантным фенотипом с нарушениями в обонятельной сфере, особенно проявляющимися при предъявлении социальных запахов [23].

Введение афобазола самцам мышей с ФВС вызывало улучшение регистрируемых показателей в тесте Y-образный лабиринт с запахом хищника. Так, в группе “ВН + Аф” отмечалось повышение в 2.7 раза латентного времени первого контактного подхода к источнику запаха хищника, тенденция к снижению в 1.3 раза числа заходов в рукав с запахом, а также уменьшение в 1.3 и 1.6 раз числа и продолжительности контактов с источником аверсивного запаха в сравнении с мышами BALB/c с ФВС (табл. 4).

Самки мышей BALB/c с ФВС проводили больше времени около источника аверсивного запаха по сравнению с контрольной группой, что сказалось в увеличении в 1.6 раза продолжительности контакта с ним и тенденции к уменьшению времени нахождения в свободных от аверсивного запаха (“чистых”) рукавах лабиринта.

Введение афобазола самкам с ФВС, как и в случае самцов, способствовало улучшению оборонительного поведения животных, что выразилось в уменьшении в 1.6 и в 1.3 раз числа заходов в рукав с запахом хищника и длительности нахождения в нем соответственно, а также в снижении в 1.4 и в 1.7 раз числа и длительности контакта с источником запаха соответственно, а также в увеличении времени нахождения в “чистых” рукавах лабиринта (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у мышей линии BALB/c с ФВС ярким проявлением РАС является снижение социального взаимодействия, особенно выраженное у самок, снижение предпочтения к исследованию новизны, наблюдаемое у самцов, нарушение типичных характеристик видового поведения, таких как гнездование, проявлявшееся в снижении числа полностью построенных гнезд у самцов и самок и в снижении оборонительного поведения при предъявлении запаха хищника, что было более характерно для самок.

Введение афобазола с раннего постнатального периода (P7) до периода половой зрелости (P52–62) нивелировало большинство обусловленных ФВС нарушений социального поведения, что выразилось в отсутствии различий в показателях, регистрируемых в тесте “социальное взаимодействие”, с данными контрольной группы (самцы) или в их улучшении (самки), повышении реакции самцов мышей BALB/c с ФВС на новизну до контрольных значений, усилении активности, направленной на обеспечение терморегуляции и процессов размножения – строи-

Таблица 4. Влияние афобазола (10 мг/кг, интрагастрально, курсовое введение с P7 по P61–62) на поведение молодых половозрелых самцов и самок мышей BALB/c с ФВС в тесте “У-лабиринт с аверсивным запахом хищника”, Me (Q1; Q3)

Группа, число мышей	ЛП, с		Число заходов, ед.		Число контактов с запахом	Длительность, с		
	захода в рукав с запахом	контакта с запахом	в рукав с запахом	в другие рукава		нахождения		контакта с запахом
						в рукаве с запахом	в других рукавах	
Самцы								
Контроль <i>n</i> = 10	2.5 (1.5; 9.7)	7.4 (6.2; 14.5)	10.5 (9.3; 11.5)	17.5 (15.3; 18.5)	11.0 (10.3; 11.5)	100.1 (96.6; 109.5)	152.4 (148.4; 160.0)	22.7 (16.1; 34.1)
ВН <i>n</i> = 9	12.3 (4.2; 21.1)	21.0 (13.3; 26.3)	8.5 (8.0; 10.5)	14.5 (13.0; 16.0)	11.0 (10.0; 12.0)	115.1 (98.4; 129.2)	151.8 (132.3; 163.2)	30.6 (24.4; 35.5)
ВН + Аф, <i>n</i> = 8	18.5 (10.8; 25.9)	30.2 (25.6; 31.7)* <i>p</i> < 0.05	7.0 (6.0; 7.5)* <i>p</i> < 0.05	15.0 (11.5; 16.5)	9.0 (6.5; 11.0)*	101.3 (87.8; 110.5)	154.2 (144.3; 166.4)	17.8 (14.9; 20.4)*
Самки								
Контроль <i>n</i> = 8	9.1 (3.1; 13.0)	13.1 (5.8; 24.0)	7.5 (7.0; 8.3)	15.5 (11.8; 18.0)	10.0 (8.0; 10.5)	104.4 (101.3; 123.3)	151.7 (146.5; 154.9)	27.6 (24.1; 33.2)
ВН <i>n</i> = 9	11.8 (7.6; 13.8)	16.7 (14.0; 23.0)	9.0 (8.0; 9.0)	16.0 (12.0; 19.0)	9.0 (5.0; 10.0)	111.7 (98.1; 134.8)	137.1 (125.1; 146.1) [#] <i>p</i> < 0.05	49.4 (28.0; 62.1) [#]
ВН + Аф, <i>n</i> = 8	18.3 (13.0; 20.5)* <i>p</i> < 0.05	23.2 (18.1; 27.4)	6.0 (4.0; 6.0)*	15.0 (8.5; 16.5)	9.0 (7.5; 10.5)*	101.4 (80.7; 103.4)	162.9 (150.2; 175.2)* <i>p</i> < 0.05	29.6 (27.3; 35.2)* <i>p</i> < 0.05

[#] – *p* < 0.017 по сравнению с группой “Контроль”, * – *p* < 0.017 по сравнению с группой “ВН”; ВН – вальпроат натрия; Аф – афобазол, ЛП – латентный период.

тельство идеального гнезда представителями обоих полов и в повышении реакции избегания на предъявление запаха хищника как у самцов, так и у самок.

Полученные данные свидетельствуют о том, что афобазол на модели ФВС у мышей линии BALB/c способствует ослаблению нарушений в социальной сфере, в том числе на улучшение поведения, направленного на продолжение рода и его защиты.

ВН, противосудорожное средство, хорошо известно своими тератогенными побочными эффектами, включая дефекты нервной трубки, лицевые аномалии, снижение интеллекта и высокий риск развития РАС [10, 22]. Причинно-следственная связь между пренатальным воздействием ВН и развитием симптомов РАС подтверждается большим количеством исследований на животных [4, 5, 7, 9, 10, 13, 19, 22].

Механизмы действия ВН на развитие РАС включают ингибирование гистон-деацетилазы, чрезмерную пролиферацию нейральных клеток-предшественников, изменение синаптического развития, передачи и пластичности, нарушение возбудимости нейронов, активности или формирования нейронной сети, например, наличие локальной гиперконнектности в коре головного мозга, увеличение плотности глутаматергических нейронов, нарушение созревания серотонинергических нейронов и увеличение количества активных форм кислорода [5, 28, 29].

Афобазол является агонистом сигма1-рецепторов (σ_1) – внутриклеточного белка с функциями шаперона, ингибитором регуляторных сайтов хинонредуктазы-2 (NQO2/QR2; MT3-рецептор, $K_i = 0.97$ мкМ), обратимым и селективным ингибитором MAO-A ($K_i = 3.6$ мкМ), слабым агонистом мелатониновых рецепторов типа 1 (MT1-R, $K_i = 16$ мкМ) [30–33]. Активированные σ_1 -рецепторы способны восстанавливать укладку белковых молекул при эндоплазматическом стрессе, опосредуют регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны, транспорт кальция, способствуют миграции липидных микродоменов к мембране кле-

ток, уменьшая ее повреждения, модулируют процессы передачи сигнала за счет взаимодействия с рецепторными образованиями [31, 33]. Свойства $\sigma 1$ -рецепторов обуславливают широкий спектр фармакологической активности их агонистов, в том числе анксиолитической, нейропротекторной, прокогнитивной и антидепрессивной.

Афобазол, взаимодействуя с $\sigma 1$ -рецепторами, оказывает модулирующее влияние на нейромедиаторные системы мозга (ГАМК-, глутамат-, серотонин-, дофаминергическую и другие), снижает окислительный стресс, в том числе посредством ингибирования хинонредуктазы-2, обеспечивая цитопротекцию, что дает выраженный нейропротекторный эффект [34]. Данное положение подкрепляется результатами о способности афобазола повышать выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и глутаматергической эксайтотоксичности [35]. Указанные выше мишени могут быть включены в механизм фармакологического действия афобазола в примененной экспериментальной модели. Так, например, в работе Kang и Kim показано, что повышенная активность глутаматных NMDA-рецепторов у крыс с ФВС сопровождается ростом социального дефицита, а фармакологическое подавление данной активности приводит к его уменьшению [5].

Таким образом, результаты настоящего исследования и ранее проведенные работы позволяют заключить, что афобазол по механизму действия и спектру фармакологических эффектов может оказаться перспективным препаратом для фармакотерапии РАС.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме № 0521-2019-0007.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы – И.Г.К., планирование эксперимента – И.Г.К., А.А.А., проведение экспериментов и сбор данных – А.А.А., К.И.Г., обработка результатов – А.А.А., И.Г.К., написание и редактирование рукописи – И.Г.К., А.А.А., Т.А.В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общественная организация “Российское общество психиатров” (2020) Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации. М. Министерство здравоохранения РФ. [Public organization “Russian Society of Psychiatrists” (2020) Autism spectrum disorders in childhood: diagnosis, therapy, prevention, rehabilitation. Clinical guidelines. M. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ)].
2. Пичугина ЮА, Арапиев ЮУ, Лопатина ОЛ, Салмина АБ, Хигашида Х (2018) Анализ возможностей современных методов диагностики расстройств аутистического спектра. Неврол вестник 1: 44–53. [Pichugina YA, Arapiev YU, Lopatina OL, Salmina AB, Higashida H (2018) Possibilities’ analysis of modern methods in diagnostics of autism spectrum disorders. *Neurol Bull* 1: 44–53. (In Russ)].
3. Moore SJ, Turnpenny PD, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JCS (2000) A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 37: 489–497. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.7.489>
4. Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, Yang SM, Kim JW, Mabunga DF, Cheong JH, Han SH, Bahn GH, Shin CY (2016) The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. *Sci Rep* 6: 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep36250>

5. Kang J, Kim E (2015) Suppression of NMDA receptor function in mice prenatally exposed to valproic acid improves social deficits and repetitive behaviors. *Front Mol Neurosci* 8: 17. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00017>
6. Kazdoba TM, Leach PT, Crawley JN (2016) Behavioral phenotypes of genetic mouse model of autism. *Genes Brain Behav* 15: 7–26. <https://doi.org/10.1111/gbb.12256>
7. Капица ИГ, Алымов АА, Воронина ТА, Середенин СБ (2021) Влияние афобазола на изменения в раннем постнатальном периоде у мышей линии BALB/c с фетальным вальпроатным синдромом. *Патол физиол эксп терапия* 65: 12–21. [Kapitsa IG, Alymov AA, Seredenin SB, Voronina TA (2021) Influence of afobazole on changes in the early postnatal period in BALB/c mice with fetal valproate syndrome. *Pathol Physiol Exp Therapy* 65: 12–21. (In Russ)]. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.12-21>
8. Nardou R, Lewis EM, Rothhaas R, Xu R, Yang A, Boyden E, Dölen G (2019) Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. *Nature* 569: 116–120. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1075-9>
9. Kim KC, Kim P, Go HS, Choi CS, Yang SI, Cheong JH, Shin CY, Ko KH (2011) The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett* 201: 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.12.018>
10. Tartaglione AM, Schiavi S, Calamandrei G, Trezza V (2019) Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder. *Neuropharmacology* 159: 107477. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.12.024>
11. Herlenius E, Lagercrantz H (2004) Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol* 190(1): S8–S21. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)
12. Kaidanovich-Beilin O, Lipina T, Vukobradovic I, Roder J, Woodgett JR (2011) Assessment of social interaction behaviors. *J Vis Exp* 48: 2473. <https://doi.org/10.3791/2473>
13. Bambini-Junior V, Zanatta G, Della Flora Nunes G, Mueller de Melo G, Michels M, Fontes-Dutra M, Nogueira Freire V, Riesgo R, Gottfried C (2014) Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. *Neurosci Lett* 583: 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.09.039>
14. Crawley JN (2004) Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10: 248–258. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20039>
15. Nadler JJ, Moy SS, Dold G, Trang D, Simmons N, Perez A, Young NB, Barbaro RP, Piven J, Magnuson TR, Crawley JN (2004) Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes Brain Behav* 3: 303–314. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2004.00071.x>
16. Silverman JL, Yang M, Turner SM, Katz AM, Bell DB, Koenig JI, Crawley JN (2010) Low stress reactivity and neuroendocrine factors in the BTBR T + tf/J mouse model of autism. *Neuroscience* 171: 1197–1208. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.059>
17. Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z (2019) The nest building test in mice for assessment of general well-being. *Methods Mol Biol* 1916: 87–91. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_7
18. Hill DS, Cabrera R, Schultz DW, Zhu H, Lu W, Finnell RH, Wlodarczyk BJ (2015) Autism-like behavior and epigenetic changes associated with autism as consequences of in utero exposure to environmental pollutants in a mouse model. *Behav Neurol* 2015: 426263. <https://doi.org/10.1155/2015/426263>
19. Kim JW, Seung H, Kwon KJ, Ko MJ, Lee EJ, Oh HA, Choi CS, Kim KC, Gonzales EL, You JS, Choi DH, Lee J, Han SH, Yang SM, Cheong JH, Shin CY, Bahn GH (2014) Subchronic treatment of donepezil rescues impaired social, hyperactive, and stereotypic behavior in valproic acid-induced animal model of autism. *PLoS One* 9: e104927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104927>
20. Hacquetmand R, Choffat N, Jacquot L, Brand G (2013) Comparison between low doses of TMT and cat odor exposure in anxiety- and fear-related behaviors in mice. *Behav Brain Res* 238: 227–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.014>
21. Баженов ЮА, Караман НК, Шепелев АА, Осипова ОВ, Котенкова ЕВ (2013) Ольфакторное сигнальное поле синантропных домашних мышей как фактор, оказывающий влияние на формирование видового состава населения грызунов в постройках. *Поволжский эколог журн* 3: 239–248. [Bazhenov YuA, Karaman NK, Shepelev AA, Osipova OV, Kotenkova EV (2013) Olfactory environment of commensal house mice as a factor that affects the formation of the

- species composition of the population of rodents in buildings. *Povolzhsk Ekol Zhurn* 3: 239–248. (In Russ)].
22. *Chaliha D, Albrecht M, Vaccarezza M, Takechi R, Lam V, Al-Salami H, Mamo J* (2020) A systematic review of the valproic-acid-induced rodent model of autism. *Dev Neurosci* 42: 12–48. <https://doi.org/10.1159/000509109>
 23. *Burket JA, Young CM, Green TL, Benson AD, Deutsch SI* (2016) Characterization of gait and olfactory behaviors in the BALB/c mouse model of autism spectrum disorders. *Brain Res Bull* 122: 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.02.017>
 24. *Sweigert JR, John TS, Begay KK, Davis GE, Munson J, Shankland E, Estes A, Dager SR, Kleinhans NM* (2020) Characterizing olfactory function in children with autism spectrum disorder and children with sensory processing dysfunction. *Brain Sci* 10: 362. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060362>
 25. *Wesson DW* (2013) Sniffing behavior communicates social hierarchy. *Cur Biol* 23: 575–580. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.012>
 26. *Arakawa H* (2017) Involvement of oxytocin and serotonin in neural mechanism for regulating amicable social signals in male mice: implication for impaired recognition of amicable cues in BALB/c strain. *Behav Neurosci* 131: 176–191. <https://doi.org/10.1037/bne0000191>
 27. *Arakawa H, Iguchi Y* (2018) Ethological and multi-behavioral analysis of learning and memory performance in laboratory rodent models. *Neurosci Res* 135: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.02.001>
 28. *Larner O, Roberts J, Twiss J, Freeman L* (2021) A need for consistency in behavioral phenotyping for ASD: analysis of the valproic acid model. *Autism Res Treat* 2021: 8863256. <https://doi.org/10.1155/2021/8863256>
 29. *Nicolini C, Ahn Y, Michalski B, Rho JM, Fahnstock M* (2015) Decreased mTOR signaling pathway in human idiopathic autism and in rats exposed to valproic acid. *Acta Neuropathol Commun* 3: 3. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0184-4>
 30. *Seredenin SB, Antipova TA, Voronin MV, Kurchashova SY, Kuimov AN* (2009) Interaction of afobazole with σ 1-receptors. *Bull Exp Biol Med* 148: 42–44. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0624-x>
 31. *Voronin MV, Vakhitova YV, Tsyppsheva IP, Tsyppshev DO, Rybina IV, Kurbanov RD, Abramova EV, Seredenin SB* (2021) Involvement of chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole. *Int J Mol Sci* 22: 5455. <https://doi.org/10.3390/ijms22115455>
 32. *Voronin MB, Abramova EB, Kadnikov IA, Seredenin SB* (2018) Цитопротекторные эффекты, опосредованные sigma-1 и МТЗ рецепторами. *Экспер и клин фармакол* 81: 45–46. [*Voronin MV, Abramova EV, Kadnikov IA, Seredenin SB* (2018) Sigma-1 and MT3 receptor-mediated cytoprotective effects. *Exp Clin Pharmacol* 81: 45–46. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-5s-45-46>
 33. *Seredenin SB, Voronin MB* (2009) Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспер и клин фармакол* 72: 3–11. [*Seredenin SB, Voronin MV* (2009) Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole. *Exp Clin Pharmacol* 72: 3–11. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-1-3-11>
 34. *Voronin MB, Kadnikov IA, Abramova EB* (2021) Молекулярные механизмы нейротропного действия афобазола. *Экспер и клин фармакол* 84: 15–22. [*Voronin MV, Kadnikov IA, Abramova EV* (2021) Molecular mechanisms of afobazole neurotropic action. *Exp Clin Pharmacol* 84: 15–22. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2021-84-2-15-22>
 35. *Zenina TA, Gavrish IV, Melkumyan DS, Seredenina TS, Seredenin SB* (2005) Neuroprotective properties of afobazol in vitro. *Bull Exp Biol Med* 140: 194–196. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0443-7>

Behavioral Effects of Afobazole on an Experimental Model of Autism Spectrum Disorders

A. A. Alymov^a, *, I. G. Kapitsa^a, and T. A. Voronina^a

^a*Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia*

*e-mail: alymovaleksandar@yandex.ru

The study was conducted on a model of fetal valproate syndrome (FVS) induced by a single subcutaneous administration of valproic acid sodium salt (VPA) at a dose of 400 mg/kg on day 12.5 of gestation to BALB/c mice. In young sexually mature mice (52–62 days of

postnatal development) with FVS, were found a decrease in social interaction, especially pronounced in females, a decrease in preference for exploring a new social object (social novelty) in males, a violation of typical nesting characteristics was revealed by reducing the number of fully constructed nests in males and females, and a decrease in defensive behavior when presented with the smell of a predator, more pronounced in females. The administration of afobazole (10 mg/kg, daily, orally), from the early postnatal period to the period of puberty (from 7 to 62 days of life), leveled the majority of social behavior disorders caused by prenatal administration of a large dose of sodium valproate, which was expressed in the absence of differences in the indicators recorded in the social interaction test with the control group data (males) or in their improvement (females), increased the response of male BALB/c mice with FVS to social novelty to control values, improved species activity, aimed at ensuring thermoregulation and reproduction processes – the construction of an ideal nest by representatives of both sexes and in increasing the avoidance response to the presentation of the smell of a predator, both in males and in females. The obtained data indicate that afobazole on the model of FVS in BALB/c mice contributes to reducing violations in the social sphere, including improving behavior aimed at procreation and its protection.

Keywords: Autism spectrum disorders, fetal valproate syndrome, young sexually mature male and female BALB/c mice, social relationships, afobazole