

УДК 616.896

Моделирование в эксперименте расстройств аутистического спектра с использованием пропионовой кислоты

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Расстройства аутистического спектра (РАС) – расстройство развития нервной системы, характеризующееся, наряду с нарушением социального общения, стереотипным или повторяющимся поведением и умственной отсталостью разной степени, а также чрезмерной пролиферацией глии, нейровоспалением, нарушением нейронной сети, желудочно-кишечными симптомами и др. Считается, что РАС является результатом взаимодействия генетической предрасположенности, неблагоприятных воздействий окружающей среды и нарушений иммунной системы матери в ранний период беременности. Определенную роль в развитии РАС играет и дисбиоз кишечника. У пациентов с РАС отмечается сдвиг в микробиоме по сравнению с нейротипичными сверстниками, что сопровождается повышенным уровнем кишечных микроорганизмов *Clostridia spp.*, *Bacteroidetes* и *Desulfovibrio spp.*, являющихся активными ферментаторами пищевых углеводов и волокон, и приводит к образованию побочных продуктов энергетического обмена, таких как ацетат, бутират и в большей степени пропионовая кислота (ППК). ППК также широко используется в качестве консерванта в пищевых продуктах. ППК легко проходит через ГЭБ, модулируя в норме многочисленные клеточные сигнальные процессы, включая энергетический метаболизм, синтез и высвобождение нейромедиаторов, и липидный метаболизм. Чрезмерный уровень ППК токсичен. ППК вызывает системную митохондриальную дисфункцию, о чем свидетельствует увеличение количества свободного ацил-карнитина и нарушение метаболизма жирных кислот у крыс в эксперименте и более чем у 30% пациентов с РАС. Показано, что изменение микробиома в кишечнике матери во время беременности (повышенное потребление обработанных пищевых продуктов, богатых ППК, в сочетании с уже существующим дисбактериозом) может привести к накоплению ППК в ЖКТ, способной проходить через плацентарный барьер и усиливать пролиферацию и выживание глиальных клеток-предшественников и воспалительный профиль, вызывая нарушение формирования нейронных структур на ранних стадиях развития плода, и влиять на взрослый организм.

В данном обзоре проведен анализ механизмов воздействия ППК на нервную систему и связь с возникновением РАС, а также представлены результаты доклинических исследований, подтверждающих данную связь и способы моделирования РАС.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; пропионовая кислота; микробиом; митохондриальная дисфункция; модели РАС; ось кишечник-мозг.

Для цитирования: Бояркин В.С., Капица И.Г., Воронина Т.А. Моделирование в эксперименте расстройств аутистического спектра с использованием пропионовой кислоты. *Патогенез*. 2023; 21(4): 32–38

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.32-38

Для корреспонденции: Бояркин Валентин Сергеевич, e-mail: Valsboy709@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.11.2023.

Experimental modeling of autism spectrum disorders using propionic acid

Boyarkin V.S., Kapitsa I.G., Voronina T.A.

V.V. Zakusov Institute of Pharmacology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized, along with impaired social communication, stereotypic or repetitive behavior and varying degrees of mental retardation, as well as excessive glial proliferation, neuroinflammation, neural network disruption, gastrointestinal symptoms, etc. It is considered that ASD is the result of the interaction of genetic predisposition, adverse environmental influences and disorders of the maternal immune system in early pregnancy. Intestinal dysbiosis also plays a certain role in the development of ASD. Patients with ASD exhibit a shift in the microbiome compared to neurotypical peers, which is accompanied by increased levels of intestinal microorganisms *Clostridia spp.*, *Bacteroidetes* and *Desulfovibrio spp.*, which are active fermenters of dietary carbohydrates and fiber, and leads to the formation of energy metabolic by-products such as acetate, butyrate and, to a greater extent, propionic acid (PPA). PPA is also widely used as a preservative in foods. PPA readily crosses the BBB, normally modulating numerous cellular signaling processes, including energy metabolism, neurotransmitter synthesis and release, and lipid metabolism. Excessive levels of PPA are toxic. PPA causes systematic mitochondrial dysfunction, as evidenced by increased levels of free acyl-carnitine and impaired fatty acid metabolism in experimental rats and in more than 30% of patients with ASD. It has been shown that changes in the microbiome in the maternal intestine during pregnancy (increased consumption of processed foods rich in PPA, combined with pre-existing dysbiosis) can lead to the accumulation of PPA in the gastrointestinal tract, which can pass through the placental barrier and enhance the proliferation and survival of glial progenitor cells and inflammatory profile, causing disruption of the formation of neural structures in the early stages of fetal development and affecting the adult body.

This review provides an analysis of the mechanisms of the effect of PPA on the nervous system and the connection with the occurrence of ASD, and also presents the results of preclinical studies confirming this connection and methods for modeling ASD.

Key words: autism spectrum disorder; propionic acid; microbiome; mitochondrial dysfunction; ASD models; gut-brain axis.

For citation: Boyarkin V.S., Kapitsa I.G., Voronina T.A. [Experimental modeling of autism spectrum disorders using propionic acid]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(4): 32–38 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.32-38

For correspondence: Boyarkin Valentin Sergeevich, e-mail: Valsboy709@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 08.11.2023.

Введение

Расстройство аутистического спектра (РАС) представляет собой нарушение развития нервной системы, которое проявляется отклонениями в социальном взаимодействии, дефицитом общения, а также ограниченным, стереотипным и повторяющимся набором интересов и занятий. Эти отклонения в функционировании индивида характерны для всех ситуаций, могут различаться по степени выраженности и часто сохраняются на протяжении всей жизни [1]. Согласно современному широкому взгляду на РАС, данная патология рассматривается как дисфункция центральной нервной системы с сопутствующими нарушениями организма в целом, а также различных органов/систем, таких как иммунологическая система или пищеварительный тракт.

За последние десятилетия общемировая распространенность РАС значительно возросла и оценивается в диапазоне от 0,3% до 2%, при этом соотношение мужчин к женщинам, страдающих расстройством, составляет 2,4–4,0 раз [2, 3]. Расстройством ассоциировано с высоким уровнем тревоги, стресса и изоляции в семьях пациентов. Кроме того, РАС накладывает тяжёлое экономическое бремя на общество и семьи пациентов. Так, прямые и косвенные затраты на уход за детьми и взрослыми с РАС в США в 2015 году оценивались в 268,3 миллиарда долларов. В целом стоимость образования, здравоохранения и других пожизненных услуг для пациентов с аутизмом варьируется от 1,4 до 2,4 миллионов долларов в год [4].

Цель нашего обзора: проанализировать результаты современных научных исследований о влиянии пропионовой кислоты на формирование РАС.

Этиология РАС включает сложное взаимодействие между наследственностью и факторами окружающей среды, на которые влияет эпигенетика [5]. Все больше данных указывает на роль таких факторов окружающей среды, как питание и работа желудочно-кишечного тракта в этиологии и патогенезе РАС [6, 7]. В экспериментах на стерильных мышках показано, что изменения в микробиоме желудочно-кишечного тракта связаны с изменениями ранней экспрессии генов, оборота нейротрансмиттеров, реакции на стресс, иммунной функции, а также снижением социального поведения [8]. Появляется все больше данных о связи изменений в составе микробиома и продуктов его метаболизма с развитием и/или поддержанием РАС у детей [9]. У пациентов, страдающих РАС, отмечается ухудшение симптомов аутизма при нарушениях в диете [7].

В последнее время в ряде исследований сообщается, что применение антибиотиков, приводящее к изменениям микрофлоры, влияет на регуляцию оси кишечник-мозг и приводит к нейроповеденческим нарушениям, а также метаболическим и психическим расстройствам, таким как тревожность и потеря памяти. На микробиоту в значительной степени влияют продукты питания [9].

У детей с РАС с сопутствующими желудочно-кишечными симптомами выявлена аномальная микрофлора кишечника [7], содержащая повышенные уровни условно-патогенных микроорганизмов *Bacteroidetes*, *Clostridium* и *Desulfovibrio* [6], которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в основном пропионовую кислоту (пропионат, ППК), преимущественно в восходящей ободочной кишке и слепой кишке [10]. Также в стуле и в крови людей, страдающих РАС, было показано повышение содержания ППК [11]. Анализ сыроворотки пациентов с РАС выявил метаболические нарушения глутатиона, карнитина и жирных кислот, что соответствует физиологическим эффектам ППК [12].

Патогенетические механизмы развития РАС под влиянием пропионовой кислоты

Пропионовая кислота — эндогенная для человеческого организма кислота, которая продуцируется бактериями кишечного тракта, кожи и слизистой оболочки полости рта. Помимо эндогенного синтеза, ППК естественным образом присутствует во многих пищевых продуктах и обычно используется в качестве консерванта в рафинированной пшенице и молочных продуктах [13, 14].

ППК — основной конечный продукт метаболизма кишечных бактерий после ферментации пищевых углеводов и некоторых аминокислот и также важный промежуточный продукт нормального митохондриального метаболизма, который вырабатывается на заключительном этапе окисления жирных кислот с нечётной цепью и изолейцина, валина и альфа-кетомасляной кислоты.

Как слабая органическая кислота, ППК существует в ионизированной и неионизированной формах при физиологическом pH, что позволяет ей легко преодолевать кишечно-кровяной и гематоэнцефалический барьеры и проникать в центральную нервную систему (ЦНС) [15]. Попадая в ЦНС, ППК и другие короткоцепочечные жирные кислоты поглощаются глией и, в меньшей степени, нейронами, где они являются основным источником энергии в метаболизме мозга, особенно на ранних стадиях его развития [15].

В физиологических условиях ППК модулирует точную передачу сигнала, синтез и высвобождение нейротрансмиттеров, клеточное взаимодействие, экспрессию генов, иммунную функцию, влияет на митохондриальный и липидный метаболизм [16].

Чрезмерное воздействие ППК, может оказывать ряд негативных последствий на здоровье и поведение, в том числе приводит к развитию РАС [6, 7]. Известно, что ППК оказывает ряд прямых эффектов на физиологию желудочно-кишечного тракта, которые усиливаются при потреблении рафинированных пищевых продуктов, содержащих консерванты, либо большого количества углеводов, и уменьшаются после соблюдения диеты [15], а именно усиливает сокращение гладких мышц толстой кишки, расширяет артерии толстой кишки, активирует тучные клетки, увеличивает высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток кишечника, снижает перистальтику, увеличивает время опорожнения толстой кишки аналогично нарушениям, наблюдаемым при РАС [13].

Ряд наследственных и приобретенных заболеваний, таких как пропионовая/метилмалоновая ацидемия, дефицит биотинидазы/голкокарбоксилазы, воздействие этанола/вальпроата и митохондриальные нарушения, приводят к повышению уровня ППК и других короткоцепочечных жирных кислот, что сопровождается появлением симптомов, наблюдаемых при РАС [15]. Так, при неонатальной пропионовой ацидемии пропионил-КоА-карбоксилаза, участвующая в метаболизме аминокислот и жирных кислот, не функционирует из-за мутации в одном из двух генов, которые кодируют его альфа- и бета-субъединицы: РССА и РССВ. В результате ППК накапливается в крови, вызывая тяжёлые судороги, двигательные расстройства, проблемы с желудочно-кишечным трактом, отчужденность и общую задержку развития, т.е. нарушения характерные для РАС [17].

В головном мозге ППК транспортируется через клеточные мембраны и, накапливаясь внутри клеток, индуцирует внутриклеточный ацидоз, который может изменять высвобождения нейротрансмиттеров, ингибировать щелевые контакты и способствовать высвобождению внутриклеточного кальция, что потенциально может влиять на функцию нейронов [18].

ППК может подавлять синтез ГАМК и индуцировать активность его транспортеров. ППК активирует рецепторы 5-НТ, что приводит к повышению уровня серотонина и таким образом негативно влияет на социальное поведение у крыс, вызывая нестандартную коммуникацию и стереотипное поведение. ППК ингибирует Na^+/K^+ -АТФазу и увеличивает окислительную активность, стресс, а также повышает чувствительность глутаматных рецепторов, таким образом стимулируя глутаматергическую систему, и впоследствии приводя к эксайтотоксичности [19].

Пропионовый ацидоз влияет на карнитиную транспортную систему, замедляя метаболизм жирных кислот. В клетках повышается уровень длинноцепочеч-

ных ацилкарнитинов, что в свою очередь влияет на метаболизм глутатиона [20].

Повышенный уровень ППК ингибирует активность системных ферментов глутатиона, таких как глутатион S-трансферазы, глутатионпероксидазы, γ -глутамилцистеинсинтетазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы, подавляет клеточные защитные механизмы, и вызывает окислительный стресс в нейрональных клетках [21].

Гистологическое исследование мозговой ткани грызунов показало, что ППК может активировать микроглию и вызывать реактивный астроглиоз в белом веществе неокортекса и гиппокампе [1, 18].

Внутриголовное интрацеребровентрикулярное введение в боковые желудочки головного мозга ППК у грызунов повышает уровни цитокинов IL-6, IFN- γ и TNF- α , снижает уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10) и приводит к увеличению пролиферации клеток микроглии. Активация провоспалительных цитокинов приводит к симптомам РАС, изменяя дифференцирование и созревание нейронов. Сверхэкспрессия IL-6 снижает синаптическую пластичность и эффективность работы нейронных цепей, что изменяет когнитивное поведение, социальные коммуникации, снижает эффективность обучения и вызывает тревожное поведение. Также повышение уровня провоспалительных цитокинов индуцирует апоптоз в нейрональных клетках [22].

Показана способность ППК снижать экспрессию противоопухолевого проапоптотического гомолога фосфатазы и тензина (PTEN), увеличивать пролиферацию глиальных клеток путем ингибирования передачи сигналов PI3K/Akt/mTOR на ранней стадии развития нейронов, усиливать активность p-Akt. Таким образом, активированный Akt/mTOR усиливает дифференцировку нейронов предшественников глиальных клеток [23].

Ряд экспериментов на животных показали, что ППК за счет модуляции ацетилирования гистонов может вызывать изменения в экспрессии генов ЦНС [15]. ППК через сигнальные пути cAMP/ERK и PI3K/Akt фосфорилирует нейрорегуляторный белок CREB, являющийся ключевым фактором эпигенетической экспрессии генов, участвующих в процессах нейропластичности, зависимости, расстройствах движения, настроения и памяти [15].

Показано снижение экспрессии уровня белков BDNF при введении ППК [24]. BDNF играет важную роль в нейропротекции и/или регенерации мозга, модулируя сигнальные пути, такие как Ras-ERK-CREB, тем самым обеспечивая устойчивость нейрональных клеток к нейродегенерации. BDNF активирует CREB, в частности, за счет увеличения содержания внутриклеточного Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы IV типа [25].

ППК вызывает митохондриальную дисфункцию: связываясь с ацетил-КоА кислота ингибирует образование сукцинил-КоА, что уменьшает образование фумара-

та, и, в свою очередь, ингибирует второй комплекс переноса электронов (флавинадениндинуклеотида (FADH)), что впоследствии уменьшает выработку никотинамидадениндинуклеотида (NADH). 3-нитропропионовая кислота, которая образуется вследствие взаимодействия ППК с активными формами азота и кислорода, также ингибирует сукцинатдегидрогеназу, что уменьшает выработку FADH. В результате ингибируется первый, второй и пятый комплекс переноса электронов. При дисфункции цикла трикарбоновых кислот повышается внутриклеточный уровень лактата, что также вызывает ацидоз [26].

Таким образом, в ткани мозга крыс, получавших ППК, наблюдается ряд нейрохимических изменений, таких как нейровоспаление, повышенный окислительный стресс, истощение запасов глутатиона и изменение профиля фосфолипидов/ацилкарнитина, что согласуется с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с РАС. ППК оказывает воздействие на системы нейромедиаторов, включая снижение уровня ГАМК, повышение уровня глутамата, нарушение регуляции серотонинергической, дофаминергической систем и окситоцина в головном мозге, внутриклеточное закисление, нарушение работы митохондрий и щелевых контактов, а также оказывает влияние на образование синапсов, экспрессию глиальных клеток, иммунную функцию и экспрессию генов [13-15, 18].

Доклинические исследования на пропионовой модели РАС.

Нарушения социального поведения, включая ненормальное игровое поведение, являются одними из наиболее ярких симптомов у пациентов с РАС. У крыс, интрацеребровентрикулярно получавших ППК, показано нарушение социального поведения в «Парном тесте», что выражается в увеличении расстояния между крысами, уменьшении длительности непосредственного контакта, снижении количества игровых взаимодействий и изменении реакций на игровые инициации, а в тесте «Социального взаимодействия» – в предпочтении нового не социального объекта социальному [10, 27].

Пациенты с РАС обычно страдают различными формами когнитивных нарушений, включая неспособность к обучению, ограничение интересов, а также настойчивое и ритуальное поведение. Показано, что ППК при интрацеребровентрикулярном введении крысам может усиливать ограничительные/повторяющиеся формы поведения и вызывать нарушение когнитивных функций. Так, в Т-образном и водном лабиринтах у крыс, получавших ППК, не наблюдалось нарушений при обучении, или они были незначительны, что позволяет предположить, что когнитивные механизмы обработки информации, необходимой для выполнения задачи, не были нарушены, однако при переобучении навыка подавить ранее приобретенный образец поведения не удавалось [6, 10, 27].

У крыс, интрацеребровентрикулярно получавших ППК, отмечается гиперактивность, нарушение поход-

ки и мелкой моторики, атипичные и стереотипные движения [6, 9, 10], что согласуются с двигательными нарушениями, возникающими у пациентов с РАС. Внутриголовное введение ППК крысам может приводить к появлению эпилептиформной активности и развитие судорог [13].

Таким образом, введение ППК крысам вызывает социальные нарушения, когнитивный дефицит, двигательные нарушения и судороги – нарушения, соответствующие симптомам РАС. В совокупности эти данные подтверждают вовлеченность ППК в развитие РАС и возможность его использования в качестве достоверной трансляционной экспериментальной модели РАС.

Для моделирования РАС в настоящее время применяют пренатальное или постнатальное введение ППК крысам. Постнатальное введение ППК осуществляется интрацеребровентрикулярно [13], а также подкожно, внутрибрюшинно или перорально [20]. Первой и наиболее разработанной моделью РАС, вызванной ППК, является модель, где применяются повторные интрацеребровентрикулярные инъекции кислоты (4 мкл 0,26 М раствора) в правый боковой желудочек взрослым крысам в возрасте 2,5-3 месяца [13]. При системном введении ППК используются аутбредные молодые крысы в возрасте 21-30 дней, чаще 21 день, получающие вещество ежедневно в течение 3-7 суток, чаще 5, в дозе от 175 мг/кг [28] до 500 мг/кг, либо через день, с дозировкой 250 мг/кг дважды в день [7, 16].

При пероральном введении ППК 21-дневным крысам выявлено нарушение пространственной памяти, повышение двигательной активности и уменьшение коммуникативного поведения [19]. При подкожном введении ППК отмечалось снижение двигательной активности, исследовательской деятельности, увеличение агрессивного поведения и снижение коммуникативного поведения [20]. При внутрибрюшинном введении ППК показано снижение социального взаимодействия, повышение тревоги и снижение двигательной и исследовательской активности [29]. Кроме того, отмечено увеличение ретропульсии и дистонии [29], связанное с повреждением базальных ганглиев, префронтальной коры, прилежащего ядра и гиппокампа на фоне ППК [18].

При системном введении ППК выявлено изменение уровней серотонина [19], дофамина [19], снижение уровня ГАМК, ацетилхолина, противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12), снижение уровня глутатиона и значимое повышение уровня глутамата, малонового альдегида, провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1A, IL-6) в тканях головного мозга крыс [27, 30-32].

Пренатальное подкожное введение ППК осуществляется самкам крыс в период с 12-го по 16-й дни гестации в дозе 500 мг/кг (0,26 М) [33-35] – в период, соответствующий второму триместру беременности человека [36]. У крысят с экспериментальным РАС, вызванным пренатальным введением ППК, отмечено снижение скорости открытия глаз в раннем постнатальном периоде и увеличение уровня тревожности, повышение или

снижение двигательной активности в пубертантном периоде [33, 35]. У крысят с РАС обнаружено увеличение глиальных фибриллярных белков в префронтальной коре (активация глии), снижение количества белка синаптофизина (возможный маркер пресинаптической плотности, уменьшающийся при реактивном астроглиозе) и повышение экспрессии металлотиионина III (регулятор гомеостаза меди и цинка, антиоксидант) [34].

Заключение

Пропионовая кислота является естественным метаболитом глюконеогенеза, метаболизма жирных кислот и цикла трикарбоновых кислот, и может оказывать влияние на организм как на стадии внутриутробного развития, так и после рождения, вызывая изменения, характерные для расстройств аутистического спектра. Использование ППК для моделирования РАС у крыс позволяет не только воспроизвести в эксперименте комплекс поведенческих нарушений, включая изменение двигательной активности, уменьшение коммуникативного поведения, когнитивные дефициты, увеличение уровня тревожности и др., но и даёт возможность на разных этапах постнатального развития воспроизвести и изучить различные патогенетические механизмы, характерные для РАС. Экспериментальную модель РАС у крыс с использованием ППК можно рассматривать в качестве трансляционной модели, позволяющей исследовать как патогенез заболевания, так и для поиска потенциальных средств лечения РАС.

Список литературы

1. Многоосевая классификация психических расстройств в детском и подростковом возрасте. Классификация психических и поведенческих расстройств у детей и подростков в соответствии с МКБ-10. Под ред. Моховикова А.Н., Донца О.Ю. М.: Смысл, 2008. 408 с.
2. Posserud M., Skretting Solberg B., Engeland A., Haavik J., Klungsoyr K. Male to female ratios in autism spectrum disorders by age, intellectual disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2021; 144(6): 635–646. DOI: 10.1111/acps.13368
3. Hyman S.L., Levy S.E., Myers S.M. Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics.* 2020; 145(1): e20193447. DOI: 10.1542/peds.2019-3447
4. Salari N., Rasoulpoor S., Rasoulpoor S., Shohaimi S., Jafarpour S., Abdoli N., Khaledi-Paveh B., Mohammadi M. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital. J. Pediatr.* 2022; 48(1): 112. DOI: 10.1186/s13052-022-01310-w
5. Genovese A., Butler M. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel).* 2023; 14(3): 677. DOI: 10.3390/genes14030677
6. MacFabe D. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health. Dis.* 2015; 26(28): 177. DOI: 10.3402/mehd.v26.28177
7. Meeking M., MacFabe D., Mephram J., Foley K., Tichenoff L., Boon F., Kavaliers M., Ossenkopp K. Propionic acid induced behavioural effects of relevance to autism spectrum disorder evaluated in the hole board test with rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2020; 97(109): 794. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109794
8. Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R., Cotter P., Dinan T., Cryan J. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav. Immun.* 2015; 48:165–173. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.04.004
9. Rosenfeld C. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab. Dispos.* 2015; 43(10): 1557–1571. DOI: 10.1124/dmd.115.063826
10. Hu T., Dong Y., He C., Zhao M., He Q. The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 1–13. DOI: 10.1155/2020/8396708
11. Wang L., Christophersen C., Sorich M., Gerber J., Angley M., Conlon M. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(8): 2096–2102. DOI: 10.1007/s10620-012-2167-7
12. Frye R., Melnyk S., Macfabe D. Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl. Psychiatry.* 2013; 3(1): e220. DOI: 10.1007/s10620-012-2167-7
13. MacFabe D., Cain D., Rodriguez-Capote K., Franklin A., Hoffman J., Boon F., Taylor A., Kavaliers M., Ossenkopp K. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav. Brain Res.* 2007; 176(1): 149–169. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.07.025
14. Shultz S., MacFabe D. Propionic Acid Animal Model of Autism. *Comprehensive Guide to Autism. NY: Springer.* 2014; 1755–1778. DOI: 10.1007/978-1-4614-4788-7_106
15. Sharma A., Batra G., Saini L., Sharma S., Mishra A., Singla R., Singh A., Singh R., Jain A., Bansal S., Modi M., Medhi B. Valproic Acid and Propionic Acid Modulated Mechanical Pathways Associated with Autism Spectrum Disorder at Prenatal and Neonatal Exposure. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2022; 21(5): 399–408. DOI: 10.2174/1871527320666210806165430
16. Mephram J., MacFabe D., Boon F., Foley K., Cain D., Ossenkopp K. Examining the non-spatial pretraining effect on a water maze spatial learning task in rats treated with multiple intracerebroventricular (ICV) infusions of propionic acid: Contributions to a rodent model of ASD. *Behav. Brain Res.* 2021; 403: 1–8. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113140
17. Abdelli L., Samsam A., Naser S. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder: 1. *Sci Rep. Nature Publishing Group.* 2019; 9(1): 8824. DOI: 10.1038/s41598-019-45348-z
18. Mehan S., Rahi S., Tiwari A., Kapoor T., Rajdev K., Sharma R., Khera H., Kosey S., Kukkar U., Dudi R. Adenylate cyclase activator forskolin alleviates intracerebroventricular propionic acid-induced mitochondrial dysfunction of autistic rats. *Neural. Regen. Res.* 2020; 15(6): 1140–1149. DOI: 10.4103/1673-5374.270316
19. Paudel R., Raj K., Gupta Y., Singh S. Oxiracetam and Zinc Ameliorates Autism-Like Symptoms in Propionic Acid Model of Rats. *Neurotox. Res.* 2020; 37(4): 815–826. DOI: 10.1007/s12640-020-00169-1
20. Choi J., Lee S., Won J., Jin Y., Hong Y., Hur T., Kim J., Lee S., Hong Y. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0192925. DOI: 10.1371/journal.pone.0192925
21. El-Ansary A., Ben Bacha A., Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9: 74. DOI: 10.1186/1742-2094-9-74
22. Alonazi M., Ben Bacha A., Al Suhaibani A., Almnaizel A., Aloudah H., El-Ansary A. Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Transl. Neurosci.* 2022; 13(1): 292–300. DOI: 10.1515/tnsci-2022-0226
23. Onore C., Yang H., Van de Water J., Ashwood P. Dynamic Akt/mTOR Signaling in Children with Autism Spectrum Disorder. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 43. DOI: 10.3389/fped.2017.00043
24. Alhusaini A., Hasan I.H., Alrumayyan B., Alesikri M., Alanazi K., Almasoud R., Almarshad S. Neuroprotective efficacy of nano-CoQ against propionic acid toxicity in rats: Role of BDNF and CREB protein expressions. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2020; 34(4): e22449. DOI: 10.1002/jbt.22449
25. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777
26. Frye R., Rose S., Chacko J., Wynne R., Bennuri S., Slattery J., Tippet M., Delhey L., Melnyk S., Kahler S., MacFabe D. Modulation of mitochondrial function by the microbiome metabolite propionic

- acid in autism and control cell lines. *Transl. Psychiatry*. 2016; 6(10): e927, DOI: 10.1038/tp.2016.189
27. Khera R., Mehan S., Bhalla S., Kumar S., Alshammari A., Alharbi M., Sadhu S. Guggulsterone Mediated JAK/STAT and PPAR-Gamma Modulation Prevents Neurobehavioral and Neurochemical Abnormalities in Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism. *Molecules*. 2022; 27(3): 889. DOI: 10.3390/molecules27030889
 28. Lobzhanidze G., Japaridze N., Lordkipanidze T., Rzyayev F., MacFabe D., Zhvania M. Behavioural and brain ultrastructural changes following the systemic administration of propionic acid in adolescent male rats. Further development of a rodent model of autism. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2020; 80(2): 139–156. DOI: 10.1002/jdn.10011
 29. Shams S., Foley K., Kavaliers M., MacFabe D., Ossenkopp K. 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; 61(5): 688–699. DOI: 10.1002/dev.21825
 30. Alfawaz H., El-Ansary A., Al-Ayadhi L., Bhat R., Hassan W. Protective Effects of Bee Pollen on Multiple Propionic Acid-Induced Biochemical Autistic Features in a Rat Model. *Metabolites*. 2022; 12(7): 571. DOI: 10.3390/metabo12070571
 31. Tiwari A., Khera R., Rahi S., Mehan S., Makeen H., Khormi Y., Rehman M., Khan A. Neuroprotective Effect of α -Mangostin in the Ameliorating Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism in Wistar Rats. *Brain Sci*. 2021; 11(3): 288. DOI: 10.3390/brainsci11030288
 32. Al-Salem H.S., Bhat R.S., Al-Ayadhi L., El-Ansary A. Therapeutic potency of bee pollen against biochemical autistic features induced through acute and sub-acute neurotoxicity of orally administered propionic acid. *BMC Complement Altern. Med*. 2016; 16: 120. DOI: 10.1186/s12906-016-1099-8
 33. Foley K., Ossenkopp K., Kavaliers M., Macfabe D. 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
 34. González-Cano S.I., Camacho-Abrego I., Diaz A., de la Cruz F., Morales-Medina J.C., Flores G. Prenatal exposure to propionic acid induces altered locomotion and reactive astrogliosis in male rats. *J. Chem. Neuroanat*. 2021; 117: 102011. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2021.102011
 35. Foley K., MacFabe D., Kavaliers M., Ossenkopp K. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorders. *Behav. Brain Res*. 2015; 278: 244–256. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.09.032
 36. Clancy B., Kersh B., Hyde J., Darlington R., Anand K., Finlay B. Web-based method for translating neurodevelopment from laboratory species to humans. *Neuroinformatics*. 2007; 5(1): 79–94. DOI: 10.1385/ni:5:1:79
 6. MacFabe D. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health. Dis*. 2015; 26(28): 177. DOI: 10.3402/mehd.v26.28177
 7. Meeking M., MacFabe D., Mephram J., Foley K., Tichenoff L., Boon F., Kavaliers M., Ossenkopp K. Propionic acid induced behavioural effects of relevance to autism spectrum disorder evaluated in the hole board test with rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2020; 97(109): 794. DOI: 10.1016/j.pnpbpb.2019.109794
 8. Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R., Cotter P., Dinan T., Cryan J. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav. Immun*. 2015; 48:165–173. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.04.004
 9. Rosenfeld C. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab. Dispos*. 2015; 43(10): 1557–1571. DOI: 10.1124/dmd.115.063826
 10. Hu T., Dong Y., He C., Zhao M., He Q. The Gut Microbiota and Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2020; 2020: 1–13, DOI: 10.1155/2020/8396708
 11. Wang L., Christophersen C., Sorich M., Gerber J., Angley M., Conlon M. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci*. 2012; 57(8): 2096–2102. DOI: 10.1007/s10620-012-2167-7
 12. Frye R., Melnyk S., Macfabe D. Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3(1): e220. DOI: 10.1007/s10620-012-2167-7
 13. MacFabe D., Cain D., Rodriguez-Capote K., Franklin A., Hoffman J., Boon F., Taylor A., Kavaliers M., Ossenkopp K. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav. Brain Res*. 2007; 176(1): 149–169. DOI: 10.1016/j.bbr.2006.07.025
 14. Shultz S., MacFabe D. Propionic Acid Animal Model of Autism. *Comprehensive Guide to Autism*. NY: Springer. 2014; 1755–1778. DOI: 10.1007/978-1-4614-4788-7_106
 15. Sharma A., Batra G., Saini L., Sharma S., Mishra A., Singla R., Singh A., Singh R., Jain A., Bansal S., Modi M., Medhi B. Valproic Acid and Propionic Acid Modulated Mechanical Pathways Associated with Autism Spectrum Disorder at Prenatal and Neonatal Exposure. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2022; 21(5): 399–408. DOI: 10.2174/1871527320666210806165430
 16. Mephram J., MacFabe D., Boon F., Foley K., Cain D., Ossenkopp K. Examining the non-spatial pretraining effect on a water maze spatial learning task in rats treated with multiple intracerebroventricular (ICV) infusions of propionic acid: Contributions to a rodent model of ASD. *Behav. Brain Res*. 2021; 403: 1–8. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113140
 17. Abdelli L., Samsam A., Naser S. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder: I. *Sci Rep. Nature Publishing Group*. 2019; 9(1): 8824, DOI: 10.1038/s41598-019-45348-z
 18. Mehan S., Rahi S., Tiwari A., Kapoor T., Rajdev K., Sharma R., Khera H., Kosey S., Kukkar U., Dudi R. Adenylate cyclase activator forskolin alleviates intracerebroventricular propionic acid-induced mitochondrial dysfunction of autistic rats. *Neural. Regen Res*. 2020; 15(6): 1140–1149. DOI: 10.4103/1673-5374.270316
 19. Paudel R., Raj K., Gupta Y., Singh S. Oxiracetam and Zinc Ameliorates Autism-Like Symptoms in Propionic Acid Model of Rats. *Neurotox. Res*. 2020; 37(4): 815–826. DOI: 10.1007/s12640-020-00169-1
 20. Choi J., Lee S., Won J., Jin Y., Hong Y., Hur T., Kim J., Lee S., Hong Y. Pathophysiological and neurobehavioral characteristics of a propionic acid-mediated autism-like rat model. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192925. DOI: 10.1371/journal.pone.0192925
 21. El-Ansary A., Ben Bacha A., Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9: 74. DOI: 10.1186/1742-2094-9-74
 22. Alonazi M., Ben Bacha A., Al Suhaibani A., Almnaizel A., Aloudah H., El-Ansary A. Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Transl. Neurosci*. 2022; 13(1): 292–300. DOI: 10.1515/tnci-2022-0226
 23. Onore C., Yang H., Van de Water J., Ashwood P. Dynamic Akt/mTOR Signaling in Children with Autism Spectrum Disorder. *Front. Pediatr*. 2017; 5: 43. DOI: 10.3389/fped.2017.00043

References

1. [Multiaxial classification of mental disorders in childhood and adolescence. Classification of mental and behavioral disorders in children and adolescents in accordance with ICD-10]. Ed.: Mokhovikov A.N., Donets O.Yu. M.: Meaning, 2008. 408 p. (in Russian)
2. Posserud M., Skretting Solberg B., Engeland A., Haavik J., Klungsoyr K. Male to female ratios in autism spectrum disorders by age, intellectual disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr. Scand*. 2021; 144(6): 635–646. DOI: 10.1111/acps.13368
3. Hyman S.L., Levy S.E., Myers S.M. Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020; 145(1): e20193447. DOI: 10.1542/peds.2019-3447
4. Salari N., Rasoulpoor S., Rasoulpoor S., Shohaimi S., Jafarpour S., Abdoli N., Khaledi-Paveh B., Mohammadi M. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital. J. Pediatr*. 2022; 48(1): 112. DOI: 10.1186/s13052-022-01310-w
5. Genovese A., Butler M. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel)*. 2023; 14(3): 677. DOI: 10.3390/genes14030677

24. Alhusaini A., Hasan I.H., Alrumayyan B., Alesikri M., Alanazi K., Almasoud R., Almarshad S. Neuroprotective efficacy of nano-CoQ against propionic acid toxicity in rats: Role of BDNF and CREB protein expressions. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2020; 34(4): e22449. DOI: 10.1002/jbt.22449
25. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777
26. Frye R., Rose S., Chacko J., Wynne R., Bennuri S., Slattery J., Tippet M., Delhey L., Melnyk S., Kahler S., MacFabe D. Modulation of mitochondrial function by the microbiome metabolite propionic acid in autism and control cell lines. *Transl. Psychiatry.* 2016; 6(10): e927. DOI: 10.1038/tp.2016.189
27. Khera R., Mehan S., Bhalla S., Kumar S., Alshammari A., Alharbi M., Sadhu S. Guggulsterone Mediated JAK/STAT and PPAR-Gamma Modulation Prevents Neurobehavioral and Neurochemical Abnormalities in Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism. *Molecules.* 2022; 27(3): 889. DOI: 10.3390/molecules27030889
28. Lobzhanidze G., Japaridze N., Lordkipanidze T., Rzayev F., MacFabe D., Zhvania M. Behavioural and brain ultrastructural changes following the systemic administration of propionic acid in adolescent male rats. Further development of a rodent model of autism. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2020; 80(2): 139–156. DOI: 10.1002/jdn.10011
29. Shams S., Foley K., Kavaliers M., MacFabe D., Ossenkopp K. 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; 61(5): 688–699. DOI: 10.1002/dev.21825
30. Alfawaz H., El-Ansary A., Al-Ayadhi L., Bhat R., Hassan W. Protective Effects of Bee Pollen on Multiple Propionic Acid-Induced Biochemical Autistic Features in a Rat Model. *Metabolites.* 2022; 12(7): 571. DOI: 10.3390/metabo12070571
31. Tiwari A., Khera R., Rahi S., Mehan S., Makeen H., Khormi Y., Rehman M., Khan A. Neuroprotective Effect of α -Mangostin in the Ameliorating Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism in Wistar Rats. *Brain Sci.* 2021; 11(3): 288. DOI: 10.3390/brainsci11030288
32. Al-Salem H.S., Bhat R.S., Al-Ayadhi L., El-Ansary A. Therapeutic potency of bee pollen against biochemical autistic features induced through acute and sub-acute neurotoxicity of orally administered propionic acid. *BMC Complement Altern. Med.* 2016; 16: 120. DOI: 10.1186/s12906-016-1099-8
33. Foley K., Ossenkopp K., Kavaliers M., Macfabe D. 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
34. González-Cano S.I., Camacho-Abrego I., Diaz A., de la Cruz F., Morales-Medina J.C., Flores G. Prenatal exposure to propionic acid induces altered locomotion and reactive astrogliosis in male rats. *J. Chem. Neuroanat.* 2021; 117: 102011. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2021.102011
35. Foley K., MacFabe D., Kavaliers M., Ossenkopp K. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to lipopolysaccharide, and prenatal and postnatal exposure to propionic acid, on acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorders. *Behav. Brain Res.* 2015; 278: 244–256. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.09.032
36. Clancy B., Kersh B., Hyde J., Darlington R., Anand K., Finlay B. Web-based method for translating neurodevelopment from laboratory species to humans. *Neuroinformatics.* 2007; 5(1): 79–94. DOI: 10.1385/ni.5:1:79

Сведения об авторах:

Бояркин Валентин Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; <https://orcid.org/0000-0002-8167-0406>

Капица Инга Геннадиевна — кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; <https://orcid.org/0000-0002-0200-5097>