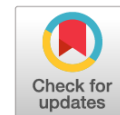


УДК 57.023.591.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ631380>

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ КАТАБОЛИЗМА ДОФАМИНА У КРЫС DAT-KO С ИНДУЦИРОВАННЫМ ВАЛЬПРОАТНЫМ СИНДРОМОМ

И.Р. Назаров¹, Д.А. Обухова^{1,2}, В.М. Кудринская^{2,3}, Н.С. Пестерева²¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Назаров И.Р., Обухова Д.А., Кудринская В.М., Пестерева Н.С. Изменение экспрессии генов катаболизма дофамина у крыс DAT-KO с индуцированным вальпроатным синдромом // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 3. С. 110–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ631380>

Рукопись получена: 28.04.2024

Рукопись одобрена: 02.07.2024

Опубликована online: 26.09.2024

Обоснование. Расстройство аутистического спектра и синдром дефицита внимания и гиперактивности представляют собой сложные нарушения развития нервной системы. Оба заболевания диагностируются в детском возрасте и часто бывают коморбидными. Крысы с нокаутом гена транспортера дофамина проявляют симптоматику, характерную для синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Для моделирования расстройства аутистического спектра используют пренатальное введение вальпроевой кислоты. Дисфункция дофаминергической системы может быть одной из причин развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности и расстройства аутистического спектра. Однако нейрохимические механизмы, лежащие в основе дисфункции дофаминергической системы и способствующие патогенезу расстройства аутистического спектра, требуют дальнейшего изучения.

Цель — исследование уровней экспрессии мРНК генов катаболизма дофамина у крыс-гетерозигот с нокаутом гена, кодирующего транспортер обратного захвата дофамина, и индуцированным вальпроатным синдромом.

Материалы и методы. Работа выполнена на 32 крысах в возрасте 40 дней (подростковый возраст). Всего в работе было сформировано 4 группы крыс: DAT:Salt, DAT:VPA, WT:VPA и WT:Salt, где DAT/WT — наличие или отсутствие генетического фактора (DAT — гетерозигота по нокауту гена *SLC6A3*, WT — дикий тип), VPA/Salt — наличие или отсутствие токсического фактора (индуцированный вальпроатный синдром).

Результаты. Экспрессия мРНК ферментов моноаминоксидазы А и моноаминоксидазы В в среднем мозге была снижена в группах DAT:Salt, DAT:VPA и WT:VPA по сравнению с контрольной группой WT:Salt. Экспрессия мРНК катехол-О-метилтрансферазы в среднем мозге у крыс DAT:Salt значительно выше, чем в контрольной группе WT:Salt, однако введение вальпроевой кислоты приводит к снижению экспрессии катехол-О-метилтрансферазы у крыс-гетерозигот по нокауту гена *SLC6A3*. В префронтальной коре и стриатуме не было замечено изменений в экспрессии мРНК моноаминоксидазы А, моноаминоксидазы В и катехол-О-метилтрансферазы.

Заключение. Развитие вальпроатного синдрома и/или нарушение обратного захвата дофамина приводят к снижению уровня мРНК моноаминоксидазы А и моноаминоксидазы В в среднем мозге крыс. Пренатальное воздействие вальпроевой кислоты приводило к снижению уровня мРНК катехол-О-метилтрансферазы в среднем мозге у крыс-гетерозигот по нокауту гена *DAT*.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; синдром дефицита внимания и гиперактивности; вальпроевая кислота; вальпроатный синдром; дофамин.

ALTERATIONS IN THE EXPRESSION OF DOPAMINE CATABOLISM GENES IN DAT-KO RATS WITH INDUCED VALPROATE SYNDROME

Ilya R. Nazarov¹, Daria A. Obukhova^{1,2}, Valentina M. Kudrinskaya^{2,3}, Nina S. Pestereva²¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;³ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nazarov IR, Obukhova DA, Kudrinskaya VM, Pestereva NS. Alterations in the expression of dopamine catabolism genes in DAT-KO rats with induced valproate syndrome. *Medical Academic Journal*. 2024;24(3):110–117. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ631380>

Received: 28.04.2024

Accepted: 02.07.2024

Published online: 26.09.2024

BACKGROUND: Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder are complex disorders of nervous development. Both diseases are diagnosed in childhood and are often comorbid. Rats with a knockout of the dopamine transporter gene (DAT) exhibit symptoms characteristic of attention deficit hyperactivity disorder. Prenatal treatment with valproic acid is used to model autism spectrum disorder. Dysfunction of the dopaminergic system may be one of the

Список сокращений

РАС — расстройство аутистического спектра; DAT, dopamine transporter — транспортер обратного захвата дофамина; VPA, valproic acid — вальпроевая кислота; ПФК — префронтальная кора; MAO-A — моноаминоксидаза А; MAO-B — моноаминоксидаза В; COMT — катехол-О-метилтрансфераза.

causes of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. However the neurochemical mechanisms underlying dysfunction of the dopaminergic system and contributing to the pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder require further studies.

AIM: Therefore, the aim of the work was to investigate the expression levels of dopamine catabolism genes in heterozygous rats with a knockout of the DAT encoding gene and induced valproate syndrome.

MATERIALS AND METHODS: The work was performed on 32 rats aged 40 days (adolescence). In total, 4 groups of baby rats were formed in the study: DAT:Salt, DAT:VPA, WT:VPA and WT:Salt, where DAT/WT is the presence or absence of a genetic factor (DAT is a heterozygote for knockout of the *SLC6A3* gene, WT is the wild type), VPA/Salt is the presence or absence of a toxic factor (induced valproate syndrome).

RESULTS: The expression of mRNA monoamine oxidase A and monoamine oxidase B in the midbrain was reduced in the groups DAT:Sat, DAT:VPA, WT:VPA compared to the control group WT:Salt. The expression mRNA of catechol-O-methyltransferase mRNA in the midbrain of rats DAT:Salt is significantly higher than in the control group WT:Salt, however, the treatment with valproic acid leads to a decrease in catechol-O-methyltransferase expression in heterozygous rats by knocking out the *SLC6A3* gene. No changes in the expression of monoamine oxidase A, monoamine oxidase B, catechol-O-methyltransferase mRNA were observed in the prefrontal cortex and striatum.

CONCLUSIONS: The development of valproate syndrome and/or reduce dopamine reuptake leads to a decrease in the levels of monoamine oxidase A and monoamine oxidase B mRNA in the rat midbrain. Prenatal exposure to valproic acid led to a decrease in the level of catechol-O-methyltransferase mRNA in the midbrain of heterozygous rats by knockout of the DAT gene.

Keywords: autism spectrum disorder; attention deficit hyperactivity disorder; valproic acid; valproic syndrome; dopamine.

Обоснование

Расстройство аутистического спектра (РАС) — группа заболеваний, проявляющихся в детском возрасте, которые характеризуются дефицитом социального взаимодействия и стереотипией поведения [1]. Все чаще обсуждается нарушение работы дофаминергической системы в качестве одного из потенциальных факторов развития РАС [2]. Предполагается, что социальный дефицит у пациентов с РАС связан с дисфункцией мезокортиколимбического пути, в то время как стереотипное поведение может быть обусловлено дисфункцией нигростриального пути [2, 3]. Транспортёр обратного захвата дофамина (DAT, dopamine transporter) играет важную роль, контролируя вне-/внутриклеточный уровень дофамина, следовательно, нарушение его работы может стать одной из причин развития РАС.

Цель работы — исследование уровней экспрессии мРНК ферментов, ответственных за катаболизм дофамина, у крыс-гетерозигот с нокаутом гена, кодирующего DAT, и индуцированным вальпроатным синдромом.

Материалы и методы

Работа выполнена на 32 крысах в возрасте 40 дней (подростковый возраст). Всего в работе было сформировано 4 группы крыс: DAT:Salt, DAT:VPA, WT:VPA и WT:Salt, где DAT/WT — наличие или отсутствие генетического фактора (DAT — гетерозигота по нокауту гена *SLC6A3*, WT — дикий тип), VPA/Salt — наличие или отсутствие токсического фактора (индуцированный вальпроатный синдром).

РАС моделировали введением вальпроевой кислоты (VPA, valproic acid) в дозе 600 мг/кг

на 12,5-й день беременности самки, так как в 11–13-е дни пренатального развития крыс формируется нервная трубка, а VPA приводит к нарушению ее развития [4]. Такие параметры введения позволяют получить аутичноподобный фенотип у потомства [5–8].

Крыс с индуцированным вальпроатным синдромом декапитировали на 40-й день эксперимента, осуществляли забор структур: стриатума, префронтальной коры (ПФК) и среднего мозга. Образцы хранили при температуре -70°C .

Выделение тотальной РНК производили коммерческим набором ExtractRNA (#BC032, Евроген, Россия) согласно инструкции. Концентрацию РНК в пробах измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000C. Для определения качества выделенной РНК проводили денатурирующий гель-электрофорез в 1 % агарозе. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием коммерческого набора MMLV RT kit (#SK021, Евроген) в соответствии с инструкцией. Полученную кДНК хранили при температуре -20°C .

Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе CFX96 Real-Time System (США) с использованием коммерческого набора реактивов qPCRMix-HSSYBR-5X (#PK155S, Евроген). Для каждой пары праймеров предварительно подбирали индивидуальные температурные характеристики. Последовательности праймеров приведены в таблице.

Для расчета количества мРНК был использован сравнительный $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ -метод. Уровень экспрессии генов определяли по содержанию мРНК генов интереса относительно среднего геометрического количества мРНК двух референсных генов (*18S* и *Pgc-1*).

Таблица 1 / Table 1

Последовательности прямого и обратного праймеров
Forward and reverse primers sequences

Ген	Последовательности праймеров	Температура отжига, °C
<i>18S</i>	5'-ACGGACCAGAGCGAAAGCAT-3' 5'-TGTCAATCCTGTCCGTGTCC-3'	60
<i>Pgc-1</i>	5'-ATGCAAAGACTGGCCAAGCTAC-3' 5'-AGCCACAGCCTCAGCATATTTTC-3'	60
<i>MAO-A</i>	5'-GCCAGGAACGGAAATTTGTA-3' 5'-TCTCAGGTGGAAGCTCTGGT-3'	64
<i>MAO-B</i>	5'-TGGGCCAAGAGATTCCCAGTGATG-3' 5'-AGAGTGTGGCAATCTGCTTTGTAG-3'	60
<i>COMT</i>	5'-CTGGAGAAATGTGGCCTGCT-3' 5'-GCTGCTGCTCCCTCTCACAT-3'	60

Примечание. *MAO-A* — моноаминоксидаза А; *MAO-B* — моноаминоксидаза В; *COMT* — катехол-О-метилтрансфераза.

Проверку на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для статистической обработки данных использовали двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественное сравнение.

Результаты

Было показано, что в среднем мозге уровень экспрессии мРНК катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*, catechol-O-methyl transferase) у крыс из группы DAT:Salt в 17,4 раза выше по сравнению с контрольной группой WT:Salt (рис. 1). При этом воздействие VPA в группе DAT:VPA привело к снижению уровня мРНК *COMT* по сравнению с DAT:Salt в 6,3 раза. Для *COMT*

в среднем мозге взаимодействие факторов $F_{1,18} = 101,4$, $p < 0,0001$, генетический фактор $F_{1,18} = 149,7$, $p < 0,0001$, токсический фактор $F_{1,18} = 97,13$, $p < 0,0001$. Для моноаминоксидазы А (*MAO-A*) взаимодействие $F_{1,18} = 0,45$, $p = 0,5108$, генетический фактор $F_{1,18} = 31,36$, $p < 0,0001$, токсический фактор $F_{1,18} = 13,47$, $p = 0,0018$. Таким образом, нокаут гена DAT и пренатальное воздействие VPA приводит к снижению уровня мРНК *MAO-A* в среднем мозге, но взаимодействия между факторами не наблюдается. Для моноаминоксидазы В (*MAO-B*) взаимодействие $F_{1,18} = 4,859$, $p = 0,0408$, генетический фактор $F_{1,18} = 17,8$, $p = 0,0005$, токсический фактор $F_{1,18} = 4,205$, $p = 0,0552$. Мы предполагаем, что к снижению уровня *MAO-B* приводит

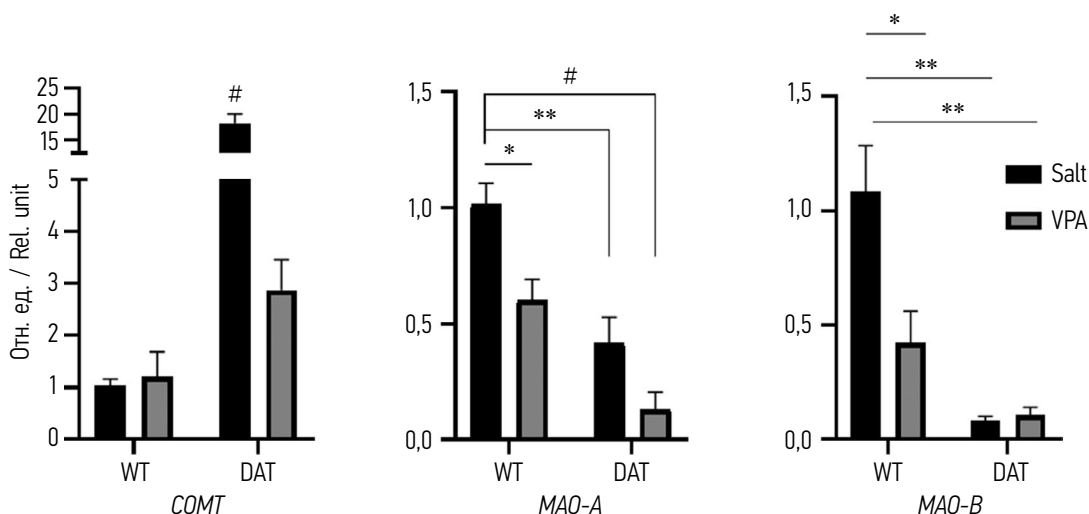


Рис. 1. Уровни экспрессии мРНК катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), моноаминоксидазы А (*MAO-A*), моноаминоксидазы В (*MAO-B*) в среднем мозге в группах DAT:Salt ($n = 4$), WT:Salt ($n = 7$), DAT:VPA ($n = 5$), WT:VPA ($n = 6$). Данные представлены как $M \pm SEM$. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,005$; # $p \leq 0,0001$

Fig. 1. Expression levels of catechol-O-methyltransferase (*COMT*), monoamine oxidase A (*MAO-A*), monoamine oxidase B (*MAO-B*) mRNA in the midbrain in groups DAT:Salt ($n = 4$), WT:Salt ($n = 7$), DAT:VPA ($n = 5$), WT:VPA ($n = 6$). Data are presented as $M \pm SEM$. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,005$; # $p \leq 0,0001$

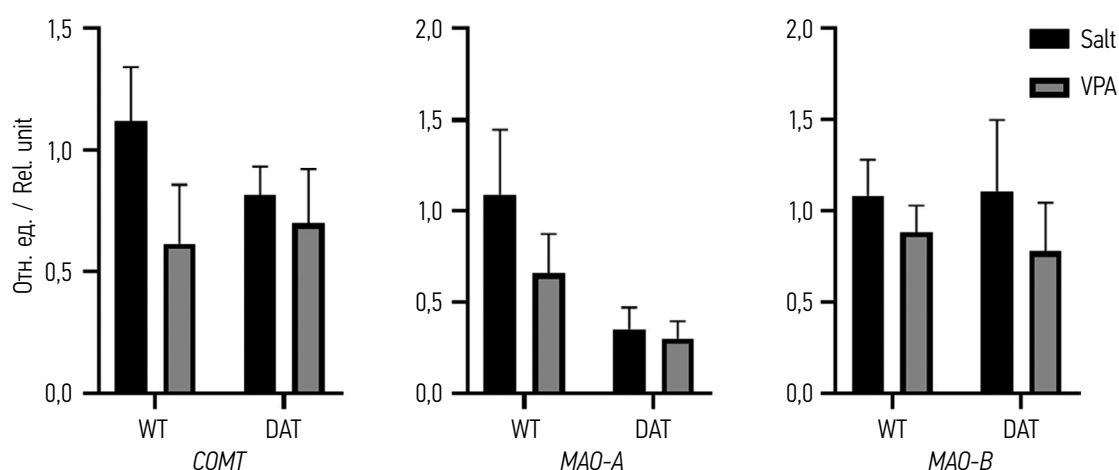


Рис. 2. Уровни экспрессии мРНК катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), моноаминоксидазы А (*MAO-A*), моноаминоксидазы В (*MAO-B*) в стриатуме. DAT:Salt ($n = 6$), WT:Salt ($n = 7$), DAT:VPA ($n = 7$), WT:VPA ($n = 7$). Данные представлены как $M \pm SEM$

Fig. 2. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*), monoamine oxidase A (*MAO-A*), monoamine oxidase B (*MAO-B*) mRNA expression levels in the striatum. DAT:Salt ($n = 6$), WT:Salt ($n = 7$), DAT:VPA ($n = 7$), WT:VPA ($n = 7$). Data are presented as $M \pm SEM$

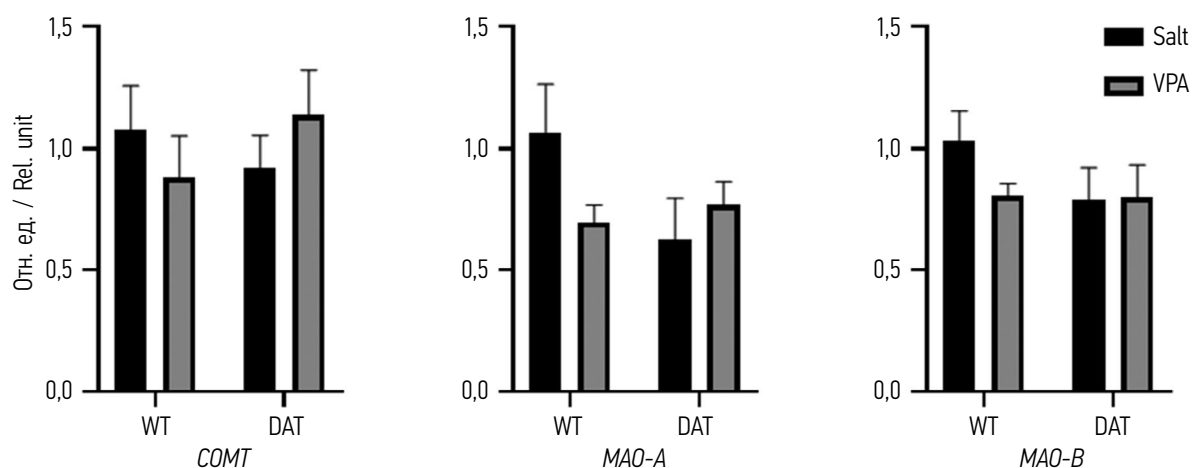


Рис. 3. Уровни экспрессии мРНК катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), моноаминоксидазы А (*MAO-A*), моноаминоксидазы В (*MAO-B*) в префронтальной коре. DAT:Salt ($n = 5$), WT:Salt ($n = 7$), DAT:VPA ($n = 7$), WT:VPA ($n = 7$). Данные представлены как $M \pm SEM$

Fig. 3. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*), monoamine oxidase A (*MAO-A*), monoamine oxidase B (*MAO-B*) mRNA expression levels in the prefrontal cortex. DAT:Salt ($n = 5$), WT:Salt ($n = 7$), DAT:VPA ($n = 7$), WT:VPA ($n = 7$). Data are presented as $M \pm SEM$

как совокупность повреждающих факторов, так и непосредственно нокаут гена *DAT*.

В стриатуме не было обнаружено значимых различий в уровнях экспрессии мРНК *COMT*, *MAO-A* и *MAO-B* (рис. 2).

В ПФК не было обнаружено статистически значимых различий в уровнях экспрессии мРНК *COMT*, *MAO-A* и *MAO-B* (рис. 3).

Обсуждение

Известно, что VPA обладает множеством фармакологических свойств, однако установить точный механизм возникновения аутичноподобного фенотипа при индуцированном вальпроатном

синдроме пока не удастся. Примечательно, что в 11–13-е дни пренатального развития (период введения VPA при моделировании РАС) происходит дифференциация дофаминергических нейронов среднего мозга [9]. Оказываемый эффект в ранний пренатальный период может приводить к изменению архитектуры цитоскелета, нарушая синаптогенез. Предполагается, что в конечном итоге VPA опосредованно нарушает баланс возбуждения/торможения в головном мозге [10, 11]. Ранее на культуре клеток было показано, что VPA изменяет Wnt-сигналинг [12], который необходим в том числе и для созревания дофаминергических нейронов среднего мозга.

Тела дофаминергических нейронов находятся на уровне среднего мозга и простирают свои аксоны к стриатуму (нигростриальный путь) и ПФК (мезокортиколимбический путь). Нигростриальный путь участвует в регуляции моторной активности, а мезокортиколимбический — в регуляции когнитивных функций, мотивации и вознаграждения [13]. Утилизация дофамина, накопленного в синаптической щели, происходит главным образом поочередным действием двух ферментов — COMT и MAO [14].

Мы установили, что экспрессия COMT в среднем мозге значительно выше лишь в группе DAT:Salt, но не DAT:VPA. Обе эти группы состоят из крыс со сниженным обратным захватом дофамина. Однако количество мРНК COMT в группе DAT:VPA осталось на уровне контрольной группы. Следовательно, пренатальное воздействие VPA способно влиять на функционирование DAT или, вероятно, изменять доступность дофамина для других белков-транспортеров, которые также могут захватывать дофамин (например, обратный транспортер серотонина SERT и обратный транспортер норадреналина NET [15]). В работе [16] было показано, что пренатальное воздействие VPA приводило к повышению экспрессии мРНК DAT и NET в ПФК у 4-недельных крыс. Кроме того, известно, что COMT преобладает в глиальных клетках, а не в нейрональных [17], поэтому повышенный уровень COMT в среднем мозге у крыс с частичным нокаутом гена DAT весьма логичен, так как у этих крыс повышен уровень внеклеточного дофамина [18].

Снижение уровня мРНК этих генов у крыс из групп DAT:VPA и DAT:Salt можно было бы объяснить сниженным количеством внутриклеточного дофамина [19]. Однако подобный эффект также был обнаружен и для группы WT:VPA, что объясняется снижением уровня дофамина в среднем мозге у крыс, пренатально получивших VPA (800 мг/кг) [20].

Ожидаемо вызванное VPA снижение экспрессии мРНК COMT, MAO-A и MAO-B в среднем мозге должно приводить к изменению обмена дофамина в стриатуме и ПФК. Однако уровни экспрессии мРНК COMT, MAO-A и MAO-B в этих структурах не отличались у крыс всех четырех групп. Вероятно, это может быть связано с компенсаторными эффектами в ПФК и стриатуме, которые контролируют важнейшие психофизиологические функции (когнитивные, мотивацию, эмоции и двигательную активность).

Заключение

На сегодняшний день выделяют две группы факторов, которые могут служить причинами развития РАС и синдрома дефицита внимания и гипер-

активности: токсические и генетические. В данной работе мы показали, что сочетанное действие токсического (развитие вальпроатного синдрома) и генетического (наличие нокаутированного аллеля гена *SLC6A3*) факторов приводит к нарушению катаболизма дофамина в среднем мозге вследствие снижения уровня мРНК MAO-A и MAO-B, что, вероятно, и является одной из причин нарушения эмоционально-мотивационной активности у пациентов в данными формами патологии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Института экспериментальной медицины» № FGWG-2024-0015.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *И.Р. Назаров* — обзор литературы, проведение эксперимента, обработка результатов, написание рукописи; *Н.С. Пестерева* — анализ и интерпретация полученных результатов, коррективировка рукописи; *В.М. Кудринская, Д.А. Обухова* — проведение эксперимента.

Additional information

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Institute of Experimental Medicine No. FGWG-2024-0015.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *I.R. Nazarov* — literature review, conducting the experiment, processing the results, writing the manuscript; *N.S. Pestereva* — analysis and interpretation of the results obtained, correction of the manuscript; *V.M. Kudrinskaya, D.A. Obukhova* — conducting the experiment.

Список литературы

1. Lai M.-C., Kassee C., Besney R., et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry*. 2019. Vol. 6, N 10. P. 819–829. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30289-5

2. Marotta R., Risoleo M.C., Messina G., et al. The neurochemistry of autism // *Brain Sci.* 2020. Vol. 10, N 3. P. 163. doi: 10.3390/brainsci10030163
3. Pavl D. A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder // *Dev Neurosci.* 2017. Vol. 39, N 5. P. 355–360. doi: 10.1159/000478725
4. Inui T., Kumagaya S., Myowa-Yamakoshi M. Neurodevelopmental hypothesis about the etiology of autism spectrum disorders // *Front Hum Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 354. doi: 10.3389/fnhum.2017.00354
5. Banerjee A., Engineer C.T., Sauls B.L., et al. Abnormal emotional learning in a rat model of autism exposed to valproic acid *in utero* // *Front Behav Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 387. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00387
6. Chaliha D., Albrecht M., Vaccarezza M., et al. A systematic review of the valproic-acid-induced rodent model of autism // *Dev Neurosci.* 2020. Vol. 42, N 1. P. 12–48. doi: 10.1159/000509109
7. Favre M.R., Barkat T.R., Lamendola D., et al. General developmental health in the VPA-rat model of autism // *Front Behav Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 88. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00088
8. Tartaglione A.M., Schiavi S., Calamandrei G., Trezza V. Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder // *Neuropharmacology.* 2019. Vol. 159. P. 107477. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.024
9. Hegarty S.V., Sullivan A.M., O'Keeffe G.W. Midbrain dopaminergic neurons: a review of the molecular circuitry that regulates their development // *Dev Biol.* 2013. Vol. 379, N 2. P. 123–138. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.04.014
10. Iijima Y., Behr K., Iijima T., et al. Distinct defects in synaptic differentiation of neocortical neurons in response to prenatal valproate exposure // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 27400. doi: 10.1038/srep27400
11. Qi C., Luo L.D., Feng I., Ma S. Molecular mechanisms of synaptogenesis // *Front Synaptic Neurosci.* 2022. Vol. 14. P. 939793. doi: 10.3389/fnsyn.2022.939793
12. Wang L., Liu Y., Li S., et al. Wnt signaling pathway participates in valproic acid-induced neuronal differentiation of neural stem cells // *Int J Clin Exp Pathol.* 2015. Vol. 8, N 1. P. 578–585.
13. Luo S.X., Huang E.J. Dopaminergic neurons and brain reward pathways: from neurogenesis to circuit assembly // *Am J Pathol.* 2016. Vol. 186, N 3. P. 478–488. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.09.023
14. Meiser J., Weindl D., Hiller K. Complexity of dopamine metabolism // *Cell Commun Signal.* 2013. Vol. 11, N 1. P. 34. doi: 10.1186/1478-811X-11-34
15. Larsen M.B., Sonders M.S., Mortensen O.V., et al. Dopamine transport by the serotonin transporter: a mechanistically distinct mode of substrate translocation // *J Neurosci.* 2011. Vol. 31, N 17. P. 6605–6615. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0576-11.2011
16. Choi C.S., Hong M., Kim K.C., et al. Effects of atomoxetine on hyper-locomotive activity of the prenatally valproate-exposed rat offspring // *Biomol Ther (Seoul).* 2014. Vol. 22, N 5. P. 406–413. doi: 10.4062/biomolther.2014.027
17. Xu H., Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia // *Transl Psychiatry.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 464. doi: 10.1038/s41398-022-02233-0
18. Efimova E.V., Gainetdinov R.R., Budygin E.A., Sotnikova T.D. Dopamine transporter mutant animals: a translational perspective // *J Neurogenet.* 2016. Vol. 30, N 1. P. 5–15. doi: 10.3109/01677063.2016.1144751
19. Leo D., Sukhanov I., Gainetdinov R.R. Novel translational rat models of dopamine transporter deficiency // *Neural Regen Res.* 2018. Vol. 13, N 12. P. 2091–2093. doi: 10.4103/1673-5374.241453
20. Ali E.H.A., Elgoly A.H.M. Combined prenatal and postnatal butyl paraben exposure produces autism-like symptoms in offspring: comparison with valproic acid autistic model // *Pharmacol Biochem Behav.* 2013. Vol. 111. P. 102–110. doi: 10.1016/j.pbb.2013.08.016

References

1. Lai M-C, Kassee C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(10):819–829. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30289-5
2. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, et al. The neurochemistry of autism. *Brain Sci.* 2020;10(3):163. doi: 10.3390/brainsci10030163
3. Pavl D. A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci.* 2017;39(5):355–360. doi: 10.1159/000478725
4. Inui T, Kumagaya S, Myowa-Yamakoshi M. Neurodevelopmental Hypothesis about the etiology of autism spectrum disorders. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:354. doi: 10.3389/fnhum.2017.00354
5. Banerjee A, Engineer CT, Sauls BL, et al. Abnormal emotional learning in a rat model of autism exposed to valproic acid *in utero*. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:387. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00387
6. Chaliha D, Albrecht M, Vaccarezza M, et al. A systematic review of the valproic-acid-induced rodent model of autism. *Dev Neurosci.* 2020;42(1):12–48. doi: 10.1159/000509109
7. Favre MR, Barkat TR, Lamendola D, et al. General developmental health in the VPA-rat model of autism. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:88. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00088
8. Tartaglione AM, Schiavi S, Calamandrei G, Trezza V. Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder. *Neuropharmacology.* 2019;159:107477. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.024
9. Hegarty SV, Sullivan AM, O'Keeffe GW. Midbrain dopaminergic neurons: a review of the molecular circuitry that regulates their development. *Dev Biol.* 2013;379(2):123–138. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.04.014
10. Iijima Y, Behr K, Iijima T, et al. Distinct defects in synaptic differentiation of neocortical neurons in response to prenatal valproate exposure. *Sci Rep.* 2016;6:27400. doi: 10.1038/srep27400
11. Qi C, Luo LD, Feng I, Ma S. Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Front Synaptic Neurosci.* 2022;14:939793. doi: 10.3389/fnsyn.2022.939793
12. Wang L, Liu Y, Li S, et al. Wnt signaling pathway participates in valproic acid-induced neuronal differentiation of neural stem cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):578–585.
13. Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic neurons and brain reward pathways: from neurogenesis to circuit assembly. *Am J Pathol.* 2016;186(3):478–488. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.09.023
14. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal.* 2013;11(1):34. doi: 10.1186/1478-811X-11-34
15. Larsen MB, Sonders MS, Mortensen OV, et al. Dopamine transport by the serotonin transporter: a mechanistically distinct mode of substrate translocation. *J Neurosci.* 2011;31(17):6605–6615. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0576-11.2011

16. Choi CS, Hong M, Kim KC, et al. Effects of atomoxetine on hyper-locomotive activity of the prenatally valproate-exposed rat offspring. *Biomol Ther (Seoul)*. 2014;22(5):406–413. doi: 10.4062/biomolther.2014.027
17. Xu H, Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):464. doi: 10.1038/s41398-022-02233-0
18. Efimova EV, Gainetdinov RR, Budygin EA, Sotnikova TD. Dopamine transporter mutant animals: a translational perspective. *J Neurogenet*. 2016;30(1):5–15. doi: 10.3109/01677063.2016.1144751
19. Leo D, Sukhanov I, Gainetdinov RR. Novel translational rat models of dopamine transporter deficiency. *Neural Regen Res*. 2018;13(12):2091–2093. doi: 10.4103/1673-5374.241453
20. Ali EHA, Elgoly AHM. Combined prenatal and postnatal butyl paraben exposure produces autism-like symptoms in offspring: comparison with valproic acid autistic model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;111:102–110. doi: 10.1016/j.pbb.2013.08.016

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Илья Романович Назаров — инженер,
биологический факультет, кафедра биохимии.
ORCID: 0009-0003-3789-0836;
e-mail: inazarovgm@gmail.com

Ilya R. Nazarov — engineer,
Faculty of Biology, Department of Biochemistry.
ORCID: 0009-0003-3789-0836;
e-mail: inazarovgm@gmail.com

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Дарья Алексеевна Обухова — студент биологического
факультета, кафедра биохимии;
лаборант-исследователь физиологического отдела
им. И.П. Павлова, лаборатория нейробиологии.
ORCID: 0009-0002-4287-0808;
e-mail: obuhowadaria@gmail.com

Daria A. Obukhova — student of the Faculty of Biology,
Department of Biochemistry;
Laboratory Research Assistant of the I.P. Pavlov
Physiological Department, Laboratory of Neurochemistry.
ORCID: 0009-0002-4287-0808;
e-mail: obuhowadaria@gmail.com

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия
Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

Валентина Михайловна Кудринская —
лаборант-исследователь физиологического отдела
им. И.П. Павлова, лаборатория нейробиологии;
студент Института биомедицинских систем
и биотехнологий.
ORCID: 0000-0002-2763-5191;
e-mail: v.kudrinskaja2011@yandex.ru

Valentina M. Kudrinskaya — Laboratory Research Assistant
of the I.P. Pavlov Physiological Department,
Laboratory of Neurochemistry;
student of the Institute of Biomedical Systems
and Biotechnology.
ORCID: 0000-0002-2763-5191;
e-mail: v.kudrinskaja2011@yandex.ru

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Нина Сергеевна Пестерева —
старший научный сотрудник физиологического отдела
им. И.П. Павлова, лаборатория нейрoхимии.
ORCID: 0000-0002-3104-8790;
e-mail: pesterevans@yandex.ru

Nina S. Pestereva — Senior Research Associate
of the I.P. Pavlov Physiological Department,
Laboratory of Neurochemistry.
ORCID: 0000-0002-3104-8790;
e-mail: pesterevans@yandex.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Илья Романович Назаров / *Ilya R. Nazarov*

Адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
Address: 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia
E-mail: inazarovgm@gmail.com