

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-99-103

ВЫЗВАННЫЕ КАРБАХОЛИНОМ СОКРАЩЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ТОНКОЙ КИШКИ ВОЗРАСТАЮТ У КРЫСС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АУТИЗМОМ, ВЫЗВАННЫМ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТОЙ

А. У. Зиганшин^{1,*}, Д. В. Иванова¹

На модели аутизма, вызванного вальпроевой кислотой у крыс, исследовали влияние карбахолина, норэпинефрина, АТФ, 2-метилтио-АТФ и α,β -метилтен АТФ на механическую активность изолированных препаратов двенадцатиперстной кишки, подвздошной кишки, семявыносящего протока и мочевого пузыря. Установили, что у крыс с экспериментальным аутизмом неселективный холиномиметик карбахолин вызывает достоверно более значительные сокращения изолированных гладких мышц как двенадцатиперстной, так и подвздошной кишки, по сравнению с контрольной группой животных. Расслабления подвздошной кишки крыс с аутизмом, вызванные агонистом P2Y-рецепторов 2-метилтио-АТФ, были более выражены, чем в контроле. Не выявлена достоверная разница в силе сокращений изолированных препаратов мочевого пузыря крыс 2 групп, вызываемых карбахолином и неселективным агонистом P2X-рецепторов α,β -метилтен АТФ, тогда как сила сокращений семявыносящего протока, вызываемых норэпинефрином, была достоверно меньше в группе крыс с аутизмом. Установленные в этих экспериментах изменения в сократительной активности гладкомышечных органов у животных с аутизмом могут лежать в основе дисфункции как желудочно-кишечного тракта, так и мочеполовой системы, которые часто отмечаются в клинике у детей с аутизмом. Понимание патогенеза этих нарушений позволит разрабатывать подходы к их фармакологической коррекции.

Ключевые слова: аутизм; расстройство аутистического спектра; РАС; вальпроевая модель; крысы; механическая активность; гладкомышечные ткани; карбахолин; норэпинефрин; пуриновыерепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Аутизм, или расстройство аутистического спектра (РАС), представляет собой сложное психическое расстройство, которое часто диагностируется в педиатрической клинической практике. При этом, у ребёнка вместе с очевидными психосоциальными нарушениями происходят и нарушения функций вегетативной нервной системы (а следовательно — внутренних органов), на которые обычно меньше обращают внимание, однако они могут существенно усугублять состояние пациента [2, 3]. В литературе появляется всё больше свидетельств о наличии дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4, 5], мочеполовой системы [2, 4, 7] при РАС. Кроме того, у детей с РАС часто возникают проблемы с обменом веществ, эндокринной системой и микробиотой. Распространённость этих сопутствующих проблем достигает 90 % в отношении патологии ЖКТ, нарушений питания и обмена веществ, более 50 % — для дисфункции щитовидной железы и до 100 % — для состояний, связанных с микробиотой [8, 9]. Эти нарушения могут усугублять тя-

жесть течения основных симптомов аутизма. Однако механизм происходящих нарушений деятельности внутренних органов у детей при РАС практически не изучен, также как и не ясно, насколько и каким образом они связаны с нарушениями в ЦНС, характерными для РАС.

В связи с этим актуальным является проведение исследований на животных с экспериментальным РАС, в которых можно было бы оценить не только поведенческие и социальные нарушения, но и изменения, происходящие во внутренних органах этих животных.

Клинические наблюдения о том, что вальпроевая кислота, применяемая женщинами во время беременности, вызывает фетальный вальпроатный синдром и увеличивает частоту возникновения РАС у их родившихся детей [11], легли в основу разработки вальпроевой экспериментальной модели РАС. Уставлено, что на этой модели типичные для РАС поведенческие нарушения происходят у крыс примерно на 3 – 4 месяце от момента рождения. Несмотря на широкое применение этой экспериментальной модели РАС [10, 12], до настоящего времени отсутствуют сведения о характере изменений в сократительной активности гладкомышечных органов экспериментальных животных с РАС. Поэтому настоящее исследование является первым в своём роде.

¹ ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, Казань, ул. Бултерова, 49.

* auziganshin@gmail.com

Целью этого начального исследования было оценить общий характер изменений в двигательной активности гладкомышечных органов крыс с РАС. Для этого мы использовали неселективные агонисты холино-, адрено- и пуриновых рецепторов и оценивали вызываемые ими сокращения и расслабления изолированных гладкомышечных препаратов внутренних органов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых лабораторных крысах линии Вистар массой 180–220 г, содержащихся в условиях вивария (температура 22–24 °С, относительная влажность воздуха 40–50 %) с естественным световым режимом на полно-рационном сбалансированном корме (согласно ГОСТ Р 50258-92) при соблюдении правил лабораторной практики проведения доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 3 51000.3-96 и 1000.4-96), а также Правил и Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). На проведение этих экспериментов получено положительное решение Локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета.

Моделирование РАС на крысах

Вальпроевая кислота в высоких дозах блокирует ферменты, участвующие в деацетилировании гистоновых белков, что влияет на экспрессию определенных генов и, соответственно, модифицирует их функционирование. При введении беременным самкам у потомства лабораторных животных развивается фетальный вальпроатный синдром, который по своим проявлениям сходен с РАС [12].

Для выработки у потомства фетального вальпроатного синдрома самкам крыс на 12–13 день беременности однократно подкожно в область холки вводили нагреваемую соль вальпроевой кислоты в дозе 500 мг/кг. Рожденных от таких крыс 16 самцов через 3–3,5 месяца использовали для экспериментов. В качестве контроля использовали 15 самцов крыс этого же возраста, рожденных от крыс, не подвергавшихся лекарственному воздействию.

Фармакологический метод исследования механической активности изолированных тканей

Крыс контрольной и опытных групп оглушали, декапитировали и обескровливали. Мочевой пузырь, семявыносящие протоки, двенадцатиперстную и подвздошную кишку выделяли и готовили гладкомышечные препараты размером приблизительно 2×10 мм. Мышечные препараты помещали в термостатируемый сосуд с раствором Кребса-Хенселейта ($37 \pm 0,5$ °С) объемом 10 мл для регистрации механической активности. Один конец гладкомышечного препарата жестко фиксировали, другой конец препарата с помощью

шелковой нити прикрепляли к изометрическому датчику механической активности FSG-01 (Linton, Великобритания). Запись проводили с использованием компьютера с помощью программы MP100WSW Data Acquisition System. Интерфейс программы разработан компанией Biopack (Великобритания). К препаратам мочевого пузыря и семявыносящих протоков прилагали начальную нагрузку в 1 г, а для двенадцатиперстной и подвздошной кишки — 500 мг. После этого мышечные препараты оставляли в покое на 1 ч для стабилизации, меняя раствор Кребса-Хенселейта в сосуде каждые 15 мин.

Раствор Кребса-Хенселейта имел следующий состав (в mM): NaCl — 118,0, KCl — 4,75, CaCl₂ — 2,5, NaHCO₃ — 24,8, KH₂PO₄ — 1,18, MgSO₄ · 7H₂O — 1,18, глюкоза — 11,0, pH $7,4 \pm 0,1$. Раствор в течение всего эксперимента аэрировался газовой смесью 95 % кислорода и 5 % углекислого газа.

Проводили несколько серий экспериментов, в которых оценивали как сокращения, так и расслабления гладкомышечных тканей, вызванные различными агонистами.

Сокращения тканей вызывали агонистом холинорецепторкарбахолином (10^{-8} – 10^{-5} М), агонистом адренорецепторнораэpineфрином (10^{-7} – 10^{-5} М) и агонистом P2X-рецепторов α, β -метилена АТФ (10^{-7} – 10^{-5} М). После достижения максимума и снижения сокращения примерно на одну треть препараты несколько раз отмывали раствором Кребса-Хенселейта. Перед каждым последующим внесением карбахолина инорэpineфрина делали интервал 10 мин. Во избежание десенситизации P2X-рецепторов перед каждым последующим внесением α, β -метилена АТФ делали интервал 30 мин. Все сократительные ответы вычисляли как процент от ответа ткани на KCl (240 mM), который добавляли в конце каждого эксперимента, принятого за 100 %.

Расслабление продольных мышц двенадцатиперстной и подвздошной кишки исследовали на гладкомышечных препаратах, предварительно тонизированных карбахолином в концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ М. В этой концентрации карбахолин вызывает стойкое сокращение мышц, плато которого сохраняется в течение 10–20 мин. Между каждым последующим добавлением раствора карбахолина делали интервал не менее 10 мин. Расслабление вызывали неселективным агонистом P2-рецепторов АТФ (10^{-7} – 10^{-4} М) и агонистом P2Y-рецепторов 2-метилтио-АТФ (10^{-8} – 10^{-6} М).

Расслабление тканей оценивали в процентах от максимально возможного принятого за 100 %.

Математическую и статистическую обработку результатов исследований и их наглядное отображение проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel. Сравнение групп проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки сократительной способности изолированных гладкомышечных препаратов двенадцатиперстной и подвздошной кишки использовали неселективный агонист холинорецепторов карбахолин.

Карбахолин в концентрациях 10^{-8} – 10^{-5} М вызывал концентрационно-зависимые сокращения изолированных продольных мышц двенадцатиперстной и подвздошной кишки крыс. При этом, у крыс с моделью РАС сокращения как двенадцатиперстной, так и подвздошной кишки были значительно более выражены, чем у крыс контрольной группы (рисунок). Так, карбахолин в концентрации 10^{-6} М вызывал более значительные (в 2,5 раза) сокращения препаратов изолированной двенадцатиперстной кишки крыс с РАС, чем у контрольных животных, а в препаратах подвздошной кишки эта разница достигала 3,5 раз.

Для оценки расслабительных ответов, продольные мышцы двенадцатиперстной и подвздошной кишки предварительно тонизировали карбахолом в концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ М, и при выходе сокращения на плато добавляли агонисты Р2-рецепторов АТФ и 2-метилтио-АТФ.

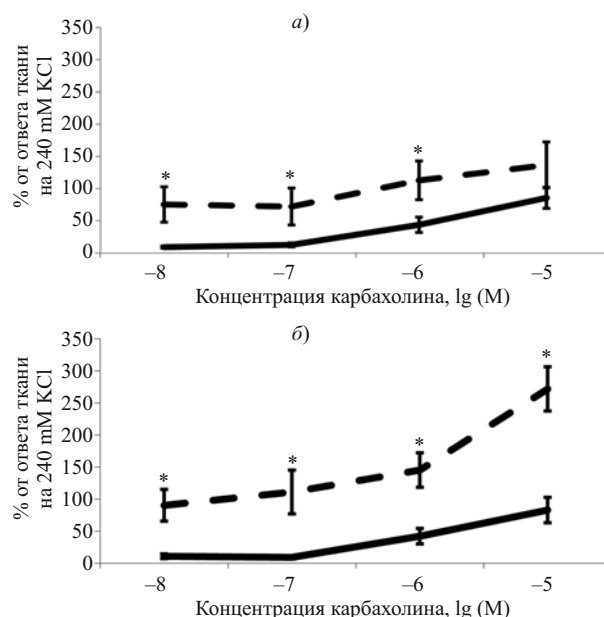
Мы установили, что АТФ в концентрациях 10^{-7} – 10^{-5} М вызывает расслабление тонизированных карбахолом изолированных препаратов кишечника крыс, которые существенно не отличались у крыс с РАС от контрольных животных (табл. 1).

Расслабления, которые вызывает 2-метилтио-АТФ в концентрациях 10^{-8} – 10^{-6} М, существенно не отличались у 2 групп животных на препаратах двенадцатиперстной кишки. Однако в случае с подвздошной кишкой была выявлена тенденция к более значимому расслаблению под влиянием этого агониста, которое однако, лишь в одной, самой высокой использованной нами концентрации 2-метилтио-АТФ (10^{-6} М) было достоверно более выражено, чем в контроле (табл. 2).

Норэпинефрин в концентрациях 10^{-7} – 10^{-5} М вызывал зависимые от концентрации сокращения изолированных препаратов семявыносящего протока крыс. При моделировании РАС сила этих сокращений достоверно снижалась по сравнению с контрольными животными почти в 3 раза при концентрации агониста

Таблица 1. Расслабления карбахолин-тонизированной двенадцатиперстной и подвздошной кишки крыс с расстройством аутистического спектра, вызванные АТФ. Результаты представлены в виде $M \pm m$ в % от максимально возможного расслабления, принятого за 100 %

Концентрация АТФ, М	Двенадцатиперстная кишка (n = 7 – 12)		Подвздошная кишка (n = 7 – 12)	
	Контроль	РАС	Контроль	РАС
10^{-7}	$34,1 \pm 6,8$	$45,2 \pm 10,3$	$35,6 \pm 12,4$	$30,6 \pm 7,4$
10^{-6}	$63,4 \pm 15,5$	$40,2 \pm 12,2$	$23,4 \pm 7,7$	$53,5 \pm 12,0$
10^{-5}	$63,4 \pm 15,5$	$41,1 \pm 9,3$	$49,2 \pm 14,6$	$40,6 \pm 7,7$
10^{-4}	$49,9 \pm 10,0$	$31,2 \pm 9,0$	$35,3 \pm 12,5$	$49,9 \pm 9,9$



Сокращения изолированных препаратов продольных мышц двенадцатиперстной (а) и подвздошной кишки крыс (б) контрольной группы (сплошная линия) и крыс с расстройством аутистического спектра (штрихованная линия), вызванные карбахолом. Результаты представлены в виде $M \pm m$ в % от сокращения ткани на КСI в концентрации 240 мМ, принятого за 100 %. * $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

10^{-6} М и почти в 4 раза при концентрации 10^{-7} М (табл. 3).

Сокращения изолированных препаратов мочевого пузыря крыс вызывали добавлением в питательную среду карбахолина. Этот агонист в концентрациях 10^{-8} – 10^{-5} М вызывал сильные концентрационно-зависимые сокращения препаратов мочевого пузыря. Проведенные эксперименты показали, что у крыс с РАС, сила сокращений мочевого пузыря, вызванных карбахолом, статистически не отличалась от таковых контрольных животных (табл. 3).

Энзиматическистойкий неселективный агонист Р2X-рецепторов α, β -метилтен-АТФ в концентрациях 10^{-7} – 10^{-5} М вызывал концентрационно-зависимые сокращения изолированных гладкомышечных препаратов как семявыносящего протока, так и мочевого пу-

Таблица 2. Расслабления карбахолин-тонизированной двенадцатиперстной и подвздошной кишки крыс с расстройством аутистического спектра, вызванные 2-метилтио-АТФ. Результаты представлены в виде $M \pm m$ в % от максимально возможного расслабления, принятого за 100 %

Концентрация 2-метилтио-АТФ, М	Двенадцатиперстная кишка (n = 7 – 11)		Подвздошная кишка (n = 7 – 12)	
	Контроль	РАС	Контроль	РАС
10^{-8}	$50,8 \pm 11,1$	$43,2 \pm 12,7$	$38,9 \pm 16,2$	$60,5 \pm 15,0$
10^{-7}	$62,5 \pm 14,6$	$46,3 \pm 11,6$	$39,8 \pm 12,0$	$65,0 \pm 11,6$
10^{-6}	$58,2 \pm 10,5$	$80,7 \pm 15,9$	$17,5 \pm 2,7$	$50,1 \pm 9,2^*$

* $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

зыря крыс. При сравнении эффектов α,β -метиллен-АТФ в 2 группах животных мы не установили статистически значимой разницы в силе сокращений, вызываемых этим агонистом, ни на препаратах семявыносящего протока, ни на препаратах мочевого пузыря (табл. 4).

Основной находкой этого исследования явились обнаруженные нами изменения в механической активности гладкомышечных органов у крыс с РАС. Мы установили, что продольные мышцы кишечника крыс с РАС значительно сильнее сокращается под влиянием холиномиметика карбахолина, и сильнее расслабляются под влиянием агониста P2Y-рецепторов 2-метилтио-АТФ.

Эти изменения могут быть отражением дискоординированных нарушений в регуляции работы желудочно-кишечного тракта с возможным повышением парасимпатических влияний, а соответственно — повышения перистальтики. Эти наблюдения могут объяснять тот факт, что в педиатрической практике у детей с аутизмом нередко наблюдаются расстройства желудочно-кишечного тракта в виде спастических болей, дискомфорта, диареи и запора [7].

Нарушения функции ЖКТ у детей с РАС трудно диагностируются, так как дети стесняются или не могут рассказать об этих проблемах родителям, а это может усугублять негативные поведенческие реакции ребёнка с аутизмом в виде возбуждения, агрессии, членовредительства. Очевидно, что, когда будут обоснованы подходы к коррекции этих нарушений, как фармакологическими, так и нелекарственными методами, это существенно повысит качество жизни пациентов с РАС.

В экспериментах мы установили, что при моделировании РАС у крыс снижаются сокращения семявыносящего протока, вызванные норэпинефрином, при этом сокращения мочевого пузыря в ответ на карбахолин, также, как и сокращения обеих этих тканей, вызываемых α,β -метиллен-АТФ, достоверно не изменяются. Известно, что дисфункции мочевого пузыря часто встречаются у детей с РАС. В частности, установлено, что недержание мочи, особенно в ночное время, наблюдается у более чем 90 % детей и подростков, стра-

дающих РАС[5]. Наше исследование не позволяет с определенностью указать на причину этих нарушений, однако, очевидно, что при моделировании РАС у крыс происходят определенные нарушения в регуляции сократительной активности органов мочеполовой системы, которые могут приводить к клинически-значимым симптомам.

Известно, что функционирование пуриновых рецепторов мало проявляется в физиологических условиях, однако резко возрастают при патологических состояниях, таких как стресс, ишемия, гипотермия [1]. Имеются сведения о вероятном вовлечении пуринергических механизмов и в проявления РАС [2]. В частности, установлено, что применение неселективного антагониста P2-рецепторов сурамина оказывает определенные положительные сдвиги в поведенческих реакциях крыс с моделью РАС [6]. В экспериментах мы исследовали неселективные агонисты P2-рецепторов, которые вызывают либо сокращение (α,β -метиллен-АТФ посредством P2X-рецепторов), либо расслабление (АТФ и 2-метилтио-АТФ посредством P2Y-рецепторов) исследованных нами гладкомышечных тканей. Мы установили, что лишь в случае 2-метилтио-АТФ были найдены достоверные сдвиги в расслаблении подвздошной кишки крыс с РАС. Очевидно, что следует проводить исследования также с селективными агонистами и антагонистами пуриновых рецепторов подтипов P2X и P2Y, для более полной и точной характеристики участия данных рецепторов в проявлениях РАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насколько нам известно, настоящее исследование является первым, в котором оценивается механическая активность внутренних органов крыс с РАС. Поэтому это исследование следует оценивать как начальное, в котором получены лишь предварительные результаты.

Таблица 3. Сокращения изолированных гладкомышечных препаратов семявыносящих протоков, вызванные норэпинефрином, и мочевого пузыря, вызванные карбахолином, у крыс контрольной группы и крыс с расстройством аутистического спектра. Результаты представлены в виде $M \pm m$ в % от сокращения, вызванного КСІ в концентрации 240 мМ, принятого за 100 %

Концентрация агониста, М	Семявыносящий проток (n = 6) (норэпинефрин)		Мочевой пузырь (n = 5 – 7) (карбахолин)	
	Контроль	РАС	Контроль	РАС
10^{-7}	6,6 ± 2,8	2,3 ± 1,4	18,1 ± 4,3	17,0 ± 6,4
10^{-6}	8,6 ± 1,5	3,0 ± 0,5*	66,0 ± 18,9	47,1 ± 14,3
10^{-5}	14,6 ± 3,6	3,4 ± 1,5*	98,7 ± 25,0	85,1 ± 23,5

* $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Сокращения изолированных гладкомышечных препаратов семявыносящих протоков и мочевого пузыря, вызванные α,β -метиллен-АТФ, у крыс контрольной группы и крыс с расстройством аутистического спектра. Результаты представлены в виде $M \pm m$ в % от сокращения, вызванного КСІ в концентрации 240 мМ, принятого за 100 %

Концентрация, М	Семявыносящий проток (n = 6)		Мочевой пузырь (n = 5 – 7)	
	Контроль	РАС	Контроль	РАС
10^{-7}	2,9 ± 1,3	1,1 ± 0,2	5,8 ± 1,6	2,8 ± 0,4
10^{-6}	4,1 ± 2,1	2,1 ± 0,8	8,5 ± 4,0	3,0 ± 1,7
10^{-5}	31,9 ± 8,0	23,0 ± 4,2	17,3 ± 6,2	31,4 ± 8,1

Сокращения изолированных препаратов продольных мышц двенадцатиперстной (а) и подвздошной кишки крыс (б) контрольной группы (сплошная линия) и крыс с расстройством аутистического спектра (штрихованная линия), вызванные карбахолином. Результаты представлены в виде $M \pm m$ в % от сокращения ткани на КСІ в концентрации 240 мМ, принятого за 100 %.

* $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

В этих экспериментах выявлены определенные изменения механической активности изолированных препаратов кишечника, семявыносящего протока и мочевого пузыря крыс, проявляющиеся в изменении реакции этих тканей в ответ на введение агонистов холино-, адрено- и пуриновых рецепторов. Очевидно, что требуется проведение дальнейших исследований для определения глубины происходящих изменений, уточнения подтипов рецепторов, участвующих в этих изменениях. Это позволит очертить круг групп лекарственных препаратов, которые могут быть полезны для коррекции нарушений функций ЖКТ и мочеполовой системы у пациентов с аутизмом.

Выводы

1. У крыс с аутизмом карбахолин вызывает более сильные сокращения изолированных гладких мышц как двенадцатиперстной, так и подвздошной кишки, по сравнению с контрольной группой животных.

2. 2-Метилтио-АТФ вызывает более выраженные расслабления подвздошной кишки крыс с явлениями аутизма, чем в контроле.

3. Сокращения изолированных препаратов мочевого пузыря крыс, вызываемых карбахолом и α, β -метилтен АТФ, достоверно не отличаются у крыс с аутизмом и контрольных животных.

4. Сила сокращений изолированного семявыносящего протока крыс, вызываемых норэпинефрином, у крыс с аутизмом снижена относительно таковой у контрольных животных.

Благодарности. Мы благодарим Никитина Д. О. и Никитину А. В. за помощь в моделировании РАС у крыс, Фахрутдинова Х. Б. и Мухамадиев Т. Р. за помощь в проведении экспериментов, а также проф. Зи-

ганшину Л. Е. за ценные советы при подготовке рукописи.

Финансирование. Исследование проведено при частичной финансовой поддержке РФФИ и Кабинета Министров Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-44-160009.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. У. Зиганшин, Л. Е. Зиганшина, *P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
2. Д. В. Иванова, А. У. Зиганшин, *Казанский мед. ж.*, **101**, 834 – 840 (2020); doi: 10.17816 / KMJ2020 – 834
3. А. В. Малышев, К. Р. Аббасова, О. А. Аверина и др., *Вестник Московского универ. Биология*, **16**, 8 – 12 (2015).
4. G. Björklund, L. Pivina, M. Dadar, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **118**, 111 – 120 (2020); doi:10.1016 / j.neubio-rev.2020.06.033.
5. M. Gubbiotti, S. Elisei, C. Bedetti, et al., *Psychiatr. Danub.*, **31**, 475 – 478 (2019).
6. M. Hirsch, I. Deckmann, J. Santos-Terra, et al., *Neuropharmacol.*, **167**, 107930 (2020); doi:10.1016 / j.neuropharm.2019.107930.
7. A. Kostiukow, P. Poniewierski, P. Daroszewski, et al., *Pol Merkur. Lekarski*, **48**, 69 – 72 (2020).
8. F. Liu, K. Horton-Sparks, V. Hull, et al., *Mol. Autism.*, **9**, 61 (2018); doi: 10.1186 / s13229-018-0251-3.
9. N. Loyacono, M. L. Sanz, M. D. Gerbi, et al., *Arch. Argent. Pediatr.*, **118**, 271 – 277 (2020); doi:10.5546 / aap.2020.eng.e271.
10. P. Pelsóczy, K. Kelemen, C. Csölle, et al., *Front. Behav. Neurosci.*, **13**, 295 (2020); doi:10.3389 / fnbeh.2019.00295.
11. A. Ornoy, *Reprod. Toxicol.*, **28**, 1 – 10 (2009); doi: 10.1016 / j.reprotox.2009.02.014.
12. W. Zheng, Y. Hu, D. Chen, et al., *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, **39**, 718 – 723 (2019); doi: 10.12122 / j.issn.1673 – 4254.2019.06.14.

Поступила 20.12.20

CARBACHOL-INDUCED CONTRACTIONS OF ISOLATED INTESTINE ARE INCREASED IN RATS WITH EXPERIMENTAL AUTISM INDUCED BY VALPROIC ACID

A. U. Ziganshin^{1,*} and D. V. Ivanova¹

¹ Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012 Russia

* e-mail: auziganshin@gmail.com

The valproic model of autism spectrum disorder (ASD) in rats was used to study the effects of carbachol, norepinephrine, ATP, 2-methylthio-ATP, and a, b-methylene ATP on the mechanical activity of isolated preparations of duodenum, ileum, vas deferens and bladder. It was found that, in rats with the ASD model, the nonselective cholinomimetic carbachol caused more pronounced contractions of isolated smooth muscle preparations of both duodenum and ileum as compared to the control group of animals. Relaxations of the ileum of rats with ASD induced by the P2Y receptor agonist 2-methylthio-ATP were also more prominent than in the control group. We did not find any difference in the strength of contractions of isolated preparations of the urinary bladder of rats of two groups, treated with carbachol and the nonselective agonist of P2X-receptors a, b-methylene ATP, while the strength of contractions of the vas deferens caused by norepinephrine was significantly lower in the group of rats with ASD. Changes in the mechanical activity of smooth muscle organs in animals with the ASD model established in our experiments may account for dysfunctions of the gastrointestinal tract and genitourinary system, which are often observed in the clinical presentation of children with ASD. Understanding of the pathogenesis of these disorders will allow developing approaches to their pharmacological correction.

Keywords: autism; autism spectrum disorder; ASD; valproic model; rats; mechanical activity; smooth muscle tissues; carbachol; norepinephrine; purinoceptors.