Вавиловский журнал генетики и селекции
Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2026;30(7):1068-1075

doi 10.18699/vjgb-26-108

Экзон-специфическая регуляция экспрессии *Bdnf* в ответ на кратковременную социальную изоляцию у мышей линий BTBR и C57BL/6

Я.П. Каминская [1], А.А. Михайлова [2], В.С. Науменко [1], А.С. Цыбко [1]

[1] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
[2] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
kaminskaya@bionet.nsc.ru

Аннотация. Расстройства аутистического спектра (РАС) связаны с нарушением нейропластичности, в регуляции которой ключевую роль играет нейротрофический фактор мозга (BDNF). Ген *Bdnf* характеризуется сложной экзон-специфической организацией, позволяющей реализовывать контекст-зависимые транскрипционные программы и пространственно ограниченный синтез белка. Социальная изоляция является признанным стрессором, однако эффекты кратковременного ограничения социального опыта на экзон-специфическую экспрессию *Bdnf* остаются малоизученными, особенно в контексте исходной дисрегуляции BDNF-системы, характерной для моделей РАС. Целью работы было сравнить влияние краткосрочной социальной изоляции на экзонный профиль *Bdnf* во фронтальной коре и гиппокампе у нормосоциальных мышей C57BL/6 и линии BTBR – идиопатической модели аутизма. У интактных животных BTBR обнаружено базальное снижение транскрипции экзонов II, IV и IX в коре и экзона IV в гиппокампе по сравнению с C57BL/6, что согласуется с ранее описанным нарушением BDNF-сигналинга у этой линии. В ответ на изоляцию у мышей C57BL/6 наблюдалось повышение транскрипции экзона III в префронтальной коре, тогда как у BTBR, напротив, выявлена несостоятельность опыт-зависимой транскрипционной активации *Bdnf*: изоляция вызвала снижение уровня мРНК экзонов I и VI в гиппокампе при отсутствии изменений в коре. Полученные результаты демонстрируют важные различия в регуляции *Bdnf* между линиями C57BL/6 и BTBR и указывают на то, что исходный дефицит BDNF в сочетании с нарушенной реакцией на изменение социального контекста может лежать в основе уязвимости к стрессорным воздействиям и ограниченной нейропластичности при РАС.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга BDNF; экзоны; расстройства аутистического спектра; социальное поведение; мыши BTBR

Для цитирования: Каминская Я.П., Михайлова А.А., Науменко В.С., Цыбко А.С. Экзон-специфическая регуляция экспрессии *Bdnf* в ответ на кратковременную социальную изоляцию у мышей линий BTBR и C57BL/6. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(7):1068-1075. doi 10.18699/vjgb-26-108

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 25-25-00971).

Exon-specific regulation of *Bdnf* expression in response to short-term social isolation in BTBR and C57BL/6 mice

Y.P. Kaminskaya [1], A.A. Mikhaylova [2], V.S. Naumenko [1], A.S. Tsybko [1]

[1] Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
kaminskaya@bionet.nsc.ru

Abstract. Autism spectrum disorders (ASD) are associated with impaired neuroplasticity, in which brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a central regulatory role. The *Bdnf* gene exhibits complex exon-specific architecture that supports context-dependent transcriptional programs and spatially restricted protein synthesis. Social isolation is a well-established stressor; however, the effects of short-term reduction of social experience on exon-specific *Bdnf* expression remain poorly characterized, particularly in the context of the baseline dysregulation of the BDNF system observed in ASD models. The aim of this study was to compare the impact of short-term social isolation on the exon-specific *Bdnf* transcriptional profile in the frontal cortex and hippocampus of normosocial C57BL/6 mice and BTBR mice – an idiopathic model of autism. In intact BTBR animals, we found a baseline reduction in transcription of exons II, IV and IX in the cortex and of exon IV in the hippocampus compared to C57BL/6, which is consistent with previously reported impairments in BDNF signaling in this strain. In response to isolation, C57BL/6 mice exhibited increased transcription of exon III in the prefrontal cortex, whereas BTBR mice showed a failure of experience-dependent *Bdnf*

© Каминская Я.П., Михайлова А.А., Науменко В.С., Цыбко А.С., 2026
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

activation: isolation induced a decrease in mRNA levels of exons I and VI in the hippocampus with no detectable changes in the cortex. These findings reveal substantial differences in *Bdnf* regulation between C57BL/6 and BTBR mice and suggest that baseline BDNF deficiency, combined with disrupted responsiveness to changes in social context, may contribute to stress vulnerability and constrained neuroplasticity in ASD.

Key words: brain-derived neurotrophic factor BDNF; exons; autism spectrum disorder; social behavior; BTBR mice

For citation: Kaminskaya Y.P., Mikhaylova A.A., Naumenko V.S.,Tsybko A.S. Exon-specific regulation of *Bdnf* expression in response to short-term social isolation in BTBR and C57BL/6 mice. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed*. 2026;30(7):1068-1075. doi 10.18699/vjgb-26-108

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) – гетерогенная группа врожденных заболеваний нейропсихического развития, характеризующихся нарушениями социального взаимодействия, общения и стереотипным поведением с высокой вариативностью симптомов (Lord et al., 2018). На сегодняшний день не существует единой концепции патогенеза и, соответственно, патогенетического лечения аутизма. Среди обсуждаемых концепций существенное экспериментальное обоснование получила гипотеза о ведущей роли нейротрофических факторов в патогенезе РАС (Jalalian-Javadpour et al., 2026).

Расстройство аутистического спектра сопровождается нарушением нейронной миграции, изменениями морфологии и избыточным синаптогенезом на ранних этапах развития (Courchesne et al., 2019). Поэтому интерес к нейротрофической поддержке при этих состояниях закономерен (Spoto et al., 2025). Особое внимание привлекает нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) благодаря его участию в регуляции синаптогенеза, нейрогенеза и активностно-зависимой синаптической пластичности, включая процессы долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP). Кроме того, BDNF вовлечен в регуляцию баланса возбуждения/торможения, что особенно актуально в контексте РАС (Sgritta et al., 2023).

Несмотря на большое количество работ, связывающих BDNF с РАС, данные о его уровне остаются противоречивыми, особенно в исследованиях на людях, где чаще всего оценивается общее содержание BDNF в сыворотке крови. В современных обзорах подчеркивается, что такие одномерные измерения плохо отражают сложную регуляцию BDNF в мозге и не учитывают региональную, клеточную и временную специфичность его действия (Saghazadeh, Rezaei, 2017; Liu et al., 2021; Spoto et al., 2025).

Характер взаимосвязи между BDNF и РАС недостаточно изучен, однако все больше доказательств свидетельствует в пользу каузальной роли BDNF в формировании фенотипа РАС. Так, для моделей синдромальной и идиопатической форм аутизма на грызунах были показаны изменения BDNF-сигналинга, при этом увеличение уровня BDNF смягчало поведенческие нарушения (Sun et al., 2016; Reim, Schmeisser, 2017; Ilchibaeva et al., 2023; Kaminskaya et al., 2024).

Функциональный результат сигналинга BDNF может зависеть не только от его общего количества, но и от баланса между проформой (proBDNF) и зрелой формой BDNF, которые оказывают иногда противоположное воздействие на синаптическую пластичность. Недавно было показано, что мыши с нарушенным созреванием BDNF и, соответственно, смещенным соотношением proBDNF/BDNF демонстрировали сходный с РАС фенотип (Yang et al., 2024).

Эти наблюдения подчеркивают необходимость учета все более тонких уровней регуляции при оценке функции BDNF при РАС. На этом фоне возрастает интерес к механизмам регуляции экспрессии BDNF. Ген *Bdnf* характеризуется наличием нескольких альтернативных 5′-некодирующих областей (5′-UTR), транскрипция которых регулируется различными промоторами. Это позволяет реализовать различные программы регуляции экспрессии в зависимости от физиологического контекста: экзоны I–IV важны для LTP (Barco et al., 2005); экзоны I, IV и VI вовлечены в опыт-зависимую пластичность в различных поведенческих парадигмах (Fuchikami et al., 2010; Deng et al., 2017; Taveiros Silva et al., 2026); при этом последовательность, кодирующая предшественник BDNF, находится лишь в экзоне IX (Aid et al., 2006).

S.V. Bach с коллегами (2024) показали, что селективная активация промоторов *Bdnf* I и IV в культуре гиппокампальных нейронов по-разному влияет на возбудимость, синаптическую передачу и маркеры активности, указывая на качественные различия промотор-зависимых эффектов. Ранее H. You и B. Lu (2023) в своем обзоре концептуализировали идею о том, что *Bdnf* – это ген с модульной архитектурой регуляции. В поддержку этого E.E. Esvald с коллегами (2025) продемонстрировали, что мембранная деполяризация и BDNF-TrkB-сигналинг рекрутируют частично различающиеся наборы транскрипционных факторов к промоторам *Bdnf* I и IV и по-разному модулируют уровни транскриптов с этими 5′-экзонами. Это позволяет одному и тому же гену интегрировать сигналы разной природы и преобразовывать их в контекст-зависимые транскрипционные ответы.

Экзон-специфическая организация *Bdnf* определяет субклеточную судьбу мРНК: альтернативный 5′-UTR направляет транспорт и дендритную локализацию транскрипта с возможностью локальной трансляции (Colliva, Tongiorgi, 2021). Это лежит в основе концепции «пространственного кода» BDNF, согласно которой экзон-специфическая транскрипция обеспечивает пространственно ограниченный синтез белка. Ее функциональное подтверждение получено на уровне дендритных шипиков, где локальный синтез и высвобождение BDNF активируют TrkB в пределах того же шипика и необходимы для LTP (Harward et al., 2016), что делает BDNF локальным интегратором нейрональной активности.

При РАС также может нарушаться именно тонкая регуляция BDNF. Так, пренатальная экспозиция вальпроевой

кислоты вызывает аутистически-подобный фенотип и зависимые от пола изменения экзон-специфической экспрессии *Bdnf* (Konopko et al., 2017). Наши недавние данные показали различия в экзон-специфической экспрессии *Bdnf* в идиопатической модели аутизма – линии мышей BTBR – в парадигме оперантного обучения (Tsybko et al., 2026). Эти данные указывают на то, что дисрегуляция архитектуры транскриптов *Bdnf* может возникать в условиях, релевантных для РАС.

Социальный опыт является важным источником пластичности, и его ограничение, например социальная изоляция, вызывает изменения нейронных сетей и нейротрофической поддержки. У грызунов изоляция снижает нейронную сложность и изменяет BDNF-сигналинг в коре и гиппокампе, структурах, критически важных для обучения, памяти и социального поведения (Heng et al., 2023). При этом эффекты изоляции вариабельны и зависят от возраста, длительности и экспериментального контекста, что подчеркивает контекст-зависимый характер регуляции BDNF (Grigoryan et al., 2022).

Важно отметить, что большинство существующих работ рассматривает социальную изоляцию в парадигме хронического воздействия и оценивает преимущественно общий уровень экспрессии BDNF (Murínová et al., 2017). Между тем можно предположить, что даже кратковременное изменение социального контекста способно избирательно затрагивать отдельные транскрипционные программы *Bdnf*, отражающие активностно-зависимые и пространственно организованные формы нейропластичности. Остается неясным, является ли такой ответ универсальным для нормосоциальных животных или он нарушен в условиях исходной дисрегуляции BDNF-системы, характерной для моделей РАС. Кроме того, в предыдущей нашей работе (Tsybko et al., 2026) оперантное обучение осуществлялось в течение четырех дней в индивидуальных клетках, что также подразумевает кратковременную изоляцию и ставит вопрос о потенциальном вкладе изоляции в наблюдавшиеся нами изменения транскрипции экзонов *Bdnf*.

Таким образом, целью настоящей работы стало изучение влияния кратковременной социальной изоляции на экзон-специфическую регуляцию экспрессии *Bdnf* у мышей линий BTBR и C57BL/6.

Материалы и методы

Экспериментальные животные. Эксперименты проводились на взрослых (2 мес.) самцах мышей линии C57BL/6 и мышей линии BTBR T+ Itpr3tf/J (BTBR) (источник: Jackson Laboratory, 2015) на базе ЦКП «SPF-виварий» ИЦиГ СО РАН (уникальный идентификатор RFMEFI62119X0023). Животных до начала эксперимента содержали по 4–6 особей в клетках Optimice (Animal Care Systems, США) в стандартных лабораторных условиях со свободным доступом к стандартной пище и воде.

Все исследования одобрены Комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (заключение № 116 от 27.01.2022). Содержание животных поддержано бюджетным проектом № FWNR-2026-0028.

Дизайн эксперимента. В возрасте 2 мес. животных каждой линии разделяли на две группы: в одной животные по-прежнему содержались в группе (C57BL/6_gr; BTBR_gr, $n \leq 8$), а в другой – переведены на одиночное содержание (C57BL/6_iso; BTBR_iso, $n \leq 8$). Длительность изоляции составляла 4 дня, после чего животных выводили из эксперимента; их умерщвляли углекислым газом. Мозг был извлечен на льду; образцы фронтальной коры и гиппокампа были выделены в соответствии с онлайн-атласом мышиного мозга (https://scalablebrainatlas.incf.org/mouse/ABA_v3), заморожены в жидком азоте и хранились при температуре –80 °C до процедуры выделения РНК.

Количественная ОТ-ПЦР. Суммарную РНК выделяли с помощью ExtractRNA («Евроген», Россия), обрабатывали ДНКазой без РНКазной активности (RNase free DNase, 1000 о. е./мл; Promega, США) в соответствии с протоколами производителей. РНК разводили водой до концентрации 0.125 мкг/мкл. На основе полученной общей РНК синтезировали кДНК. ПЦР проводили на амплификаторе LightCycler 480 System (Roche Diagnostics, Швейцария). кДНК (1 мкл) смешивали с 19 мкл смеси Master mix, содержащей интеркалирующий краситель SYBR Green I (R-414, «Синтол», Россия), приготовленной согласно инструкции производителя. Праймеры, используемые для амплификации кДНК исследуемых генов, представлены в таблице. Для контроля специфичности амплификации использован анализ кривой плавления для каждого прогона

Нуклеотидные последовательности праймеров и их характеристики

Ген	Нуклеотидная последовательность праймера (5′→3′)	Температура отжига, °C	Длина ПЦР продукта, п. н.
Polr2a	F 5′-TTGTCGGGCAGCAGAACGTG-3′ R 5′-CAATGAGACCTTCTCGTCCTCCC-3′	61	186
Bdnf экзон I	F 5′-GGGCGATCCACTGAGCAAAG-3′	60	238
Bdnf экзон II	F 5′-AGCGGTGTAGGCTGGAATAGAC-3′	60	232
Bdnf экзон III	F 5′-CGGATGCTTCATTGAGCCCAG-3′	60	132
Bdnf экзон IV	F 5′-GGAGTACATATCGGCCACCAAAG-3′	60	261
Bdnf экзон VI	F 5′-GGACCAGAAGCGTGACAACAATG-3′	60	178
Bdnf экзон VIII	F 5′-CGAAGGACAACTGGATGTGTG-3′	60	348
Универсальный обратный праймер на экзон IX	R 5′-GCCTTGTCCGTGGACGTTTAC-3′	60	
Bdnf экзон IX	F 5′-TACCTGGATGCCGCAAACAT-3′ R 5′-TGCTTCAGTTGGCCTTTGGA-3′	60	191

каждой пары праймеров. Расчет экспрессии производили по методу ΔΔCt с помощью программного обеспечения амплификатора LightCycler 480 (Roche Diagnostics).

Статистический анализ. Все полученные результаты проверялись на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка, а также нормальность дополнительно оценивалась по распределению остатков моделей и визуальной диагностике графика квантиль-квантиль (QQ). Данные обрабатывали двухфакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Апостериорные сравнения проводили по Тьюки.

Для анализа профилей экспрессии экзонов *Bdnf* применялся многомерный подход. Перед многомерным анализом значения экспрессии каждого экзона подвергались z-стандартизации (центрирование по среднему и масштабирование на стандартное отклонение) для обеспечения сопоставимого вклада всех экзонов в расчет многомерных расстояний. Различия между экспериментальными группами оценивали методом PERMANOVA на основе матрицы евклидовых расстояний, рассчитанной по стандартизованным данным. Для количественной оценки различий между группами рассчитывали евклидовы расстояния между центроидами групп в пространстве стандартизованных признаков. Гомогенность дисперсий проверяли методом анализа расстояний до центроидов (PERMDISP). Устойчивость полученных расстояний оценивали методом бутстреп-ресемплинга внутри групп с построением 95 % доверительных интервалов.

Для визуализации взаимного расположения групп применяли многомерное шкалирование (MDS) на основе матрицы расстояний между центроидами групп.

Результаты

Мы проанализировали транскрипты экзонов I–IV, VI и IX гена *Bdnf* во фронтальной коре и гиппокампе двух линий, BTBR и C57BL/6, как контрольных, так и претерпевших социальную изоляцию.

Во фронтальной коре обнаружено влияние генотипа на транскрипты экзонов I, II и IX ($F_{(1, 21)} = 30.45$; $p < 0.001$; $F_{(1, 21)} = 15.84$; $p < 0.001$ и $F_{(1, 20)} = 21.46$; $p < 0.001$ соответственно). У мышей линии BTBR уровень мРНК вышеперечисленных транскриптов был значительно ниже как при групповом (для экзона II: $p < 0.05$; для экзона IX: $p < 0.01$), так и при одиночном содержании (для экзона I: $p < 0.001$; для экзона IX: $p < 0.05$ (рис. 1, *а*, *б*, *е*). На транскрипты экзона IV влияли как генотип животных, так и условия содержания ($F_{(1, 23)} = 57.17$; $p < 0.001$; $F_{(1, 23)} = 27.94$; $p < 0.001$ соответственно). Количество транскриптов экзона IV было снижено у мышей линии BTBR и при групповом, и при одиночном содержании ($p < 0.001$ в обоих случаях) (см. рис. 1, *г*), при этом изоляция действовала на обе линии животных однонаправленно, снижая уровень мРНК этого транскрипта ($p < 0.01$ и $p < 0.05$ соответственно). Для экзона III установлены эффект как линии, так и условий содержания ($F_{(1, 21)} = 31.81$; $p < 0.001$; $F_{(1, 21)} = 5.313$; $p < 0.05$ соответственно), а также взаимодействие этих факторов ($F_{(1, 21)} = 4.916$; $p < 0.05$). У мышей линии BTBR уровень мРНК транскрипта был ниже при социальной изоляции ($p < 0.001$) (см. рис. 1, *в*); кроме того, у животных линии C57BL/6 транскрипция экзона III реагировала повышением на изоляцию ($p < 0.05$). Похожая ситуация наблюдалась и в отношении экзона VI. Для него установлены эффекты генотипа и содержания ($F_{(1, 21)} = 14.35$; $p = 0.0011$;

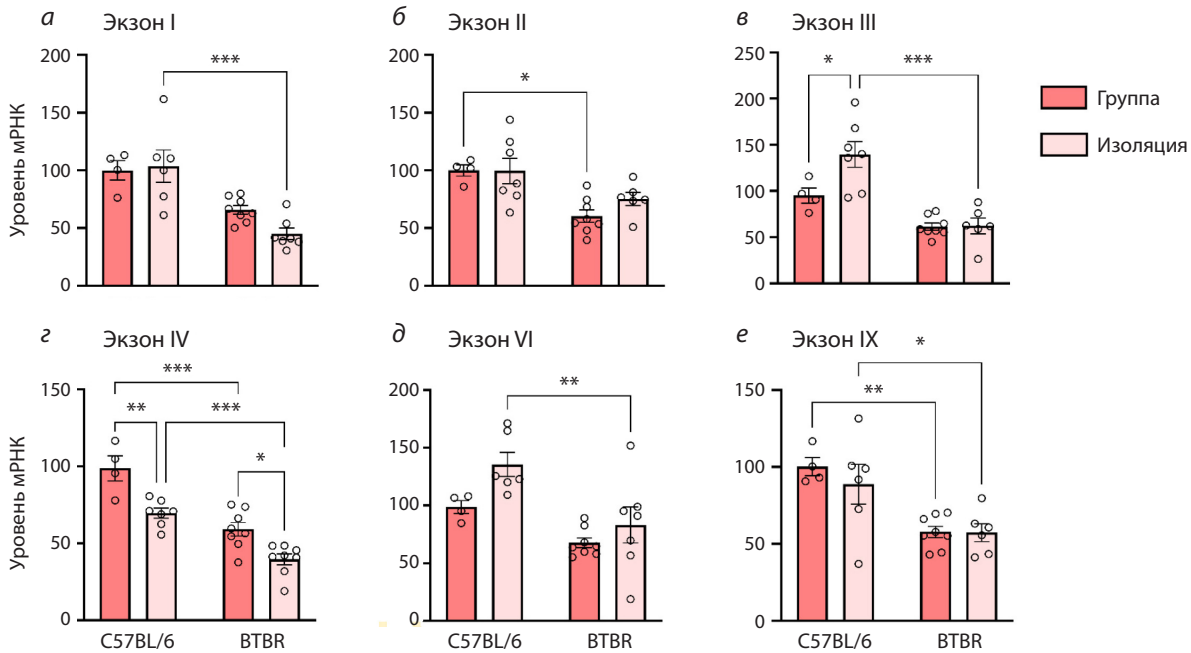


Рис. 1. Уровни мРНК транскриптов экзонов *Bdnf* во фронтальной коре у мышей C57BL/6 и BTBR, содержащихся в группах или подвергнутых социальной изоляции.

Здесь и на рис. 2: каждый уровень мРНК представлен как отношение к уровню мРНК *Polr2a*. Данные приведены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

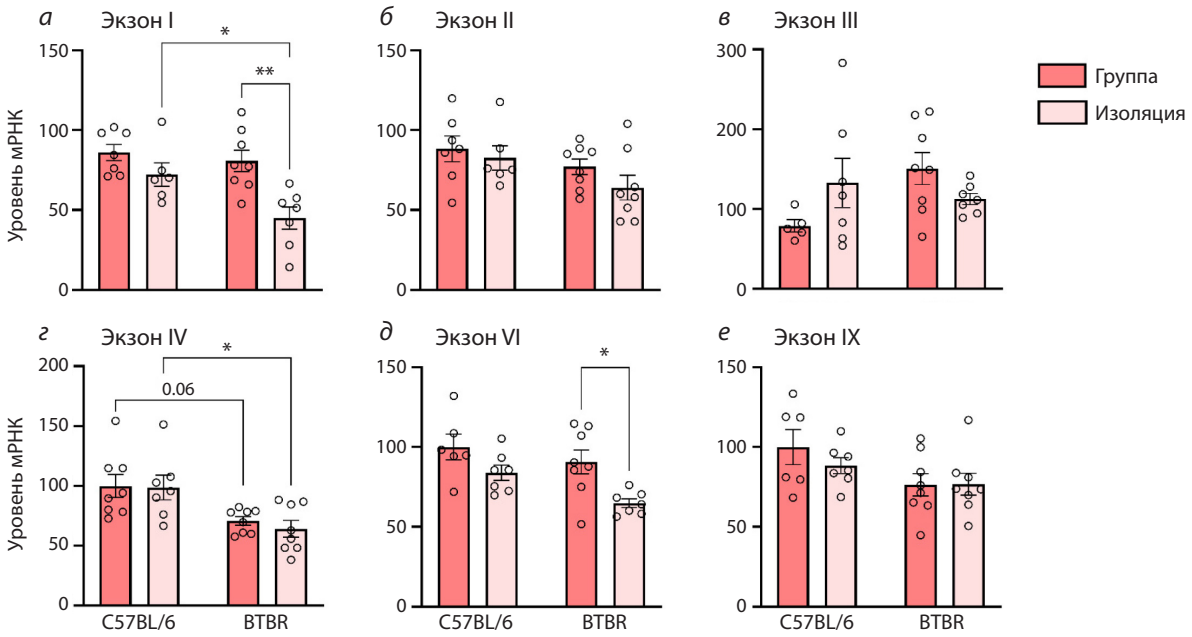


Рис. 2. Уровни мРНК транскриптов экзонов *Bdnf* в гиппокампе у мышей C57BL/6 и BTBR, содержащихся в группах или подвергнутых социальной изоляции.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

$F_{(1, 21)} = 5.660$; $p < 0.05$ соответственно). У мышей линии BTBR количество транскриптов экзона VI было ниже в условиях изоляции ($p < 0.01$) и не наблюдалось повышения уровня мРНК этого экзона при социальной изоляции (см. рис. 1, *д*).

В гиппокампе различия в экзонном профиле были не столь выражены. Так, на экзон III не повлияли ни принадлежность к той или иной линии, ни условия содержания ($F_{(1, 24)} = 0.4912$; $p = 0.49$ и $F_{(1, 24)} = 0.01379$; $p = 0.91$ соответственно) (см. рис. 2, *в*). Для экзона IV в гиппокампе оказалась характерна межлинейная разница ($F_{(1, 27)} = 16.20$; $p < 0.001$). Здесь также наблюдалось снижение уровня мРНК этого транскрипта как при групповом, так и при одиночном содержании мышей линии BTBR ($p < 0.05$ в обоих случаях) (см. рис. 2, *г*). Фактор генотипа также выявлен для экзона II и экзона IX ($F_{(1, 26)} = 4.917$; $p < 0.05$ и $F_{(1, 25)} = 5.564$; $p < 0.05$ соответственно). При post-hoc анализе, однако, обнаруженные различия были ниже порога достоверности. Экспрессия экзонов I и VI различалась между линиями ($F_{(1, 24)} = 6.086$; $p < 0.05$ и $F_{(1, 24)} = 5.265$; $p < 0.05$ соответственно) и при социальной изоляции ($F_{(1, 24)} = 14.25$; $p < 0.001$ и $F_{(1, 24)} = 11.45$; $p < 0.001$ соответственно). Примечательно, что в случае экзона I межлинейная разница проявлялась только при одиночном содержании животных (уровень мРНК выше у C57BL/6: $p < 0.05$), а к изоляции эти экзоны оказались чувствительны только у BTBR ($p < 0.001$ и $p < 0.05$ соответственно) (см. рис. 2, *а*, *д*).

Для наглядного представления паттерна экспрессии экзонов *Bdnf* мы построили тепловые карты. Наиболее выраженное разделение групп наблюдалось во фронтальной коре (рис. 3, *а*, *б*). Действительно, многомерный анализ профилей экспрессии экзонов *Bdnf* выявил значимые различия между четырьмя экспериментальными группами как во фронтальной коре (pseudo-$F_{(3, 20)} = 9.55$; $p = 0.001$; 999 перестановок), так и в гиппокампе (pseudo-$F_{(3, 20)} = 3.91$; $p = 0.001$; 999 перестановок).

Несмотря на то что во фронтальной коре все попарные сравнения после FDR коррекции оказались значимыми ($p < 0.05$), что может указывать на существенный вклад как генотипа, так и условий содержания в формирование профиля экспрессии, интерпретация этих различий требует осторожности, поскольку анализ PERMDISP установил значимую неоднородность многомерных дисперсий между группами.

Для гиппокампа предварительный тест PERMDISP различий в дисперсии не выявил. В этой структуре значимые различия экзонных профилей были связаны преимущественно с группой мышей BTBR, претерпевших изоляцию. Попарное сравнение после FDR коррекции показало, что изоляция приводила к изменению профиля экспрессии у мышей линии BTBR (BTBR_gr по сравнению с BTBR_iso, $p = 0.012$), а также профиль BTBR_iso отличался от такового у C57BL/6_iso ($p = 0.022$).

Для количественной оценки сходства между группами мы проанализировали евклидовы расстояния между центроидами групп в многомерном пространстве (см. рис. 3, *в*, *г*). Расстояние между центроидами BTBR_gr и BTBR_iso было больше, чем между центроидами C57BL/6_gr и C57BL/6_iso, однако bootstrap-интервалы существенно перекрывались, что не позволяет сделать вывод о различиях чувствительности линий к изоляции. Несмотря на некоторое уменьшение расстояния между профилями C57BL/6_iso и BTBR_gr по сравнению с рас-

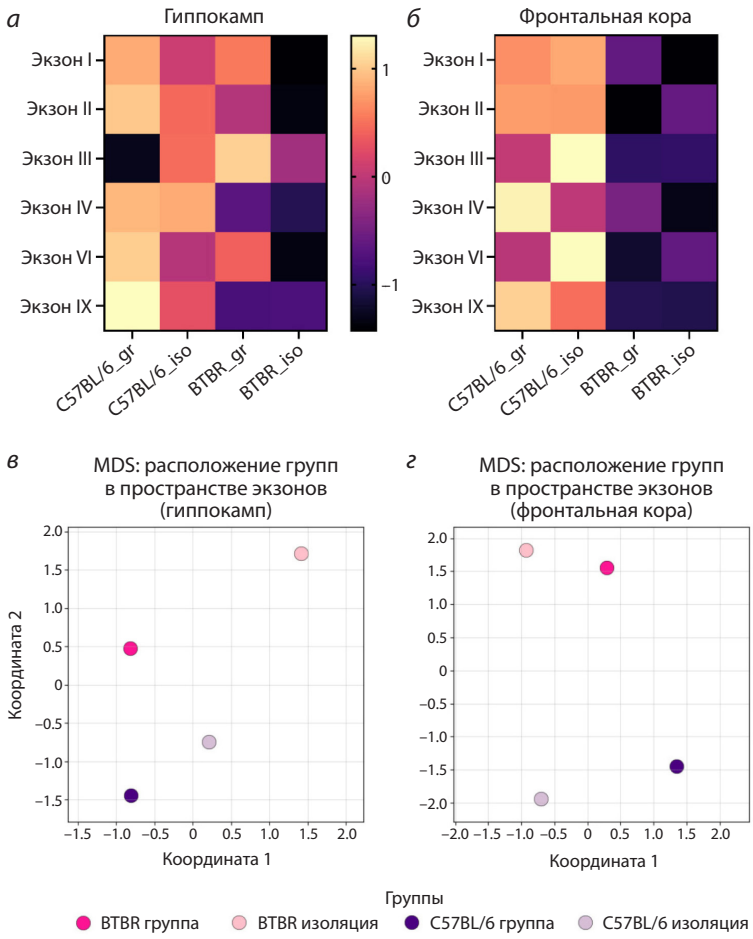


Рис. 3. Тепловая карта для экспрессии экзонов *Bdnf* в гиппокампе (*а*) и фронтальной коре (*б*). Цветовая шкала представляет нормализованные уровни экспрессии, где фиолетовый цвет указывает на более низкую экспрессию, а лимонный – на более высокую. График многомерного шкалирования (MDS) построен на основе профилей экзонной экспрессии в гиппокампе (*в*) и фронтальной коре (*г*). Каждая точка соответствует усредненному профилю экзонной экспрессии для отдельной экспериментальной группы, расстояния между точками – степени сходства профилей экспрессии между группами.

стоянием между C57BL/6_gr и BTBR_gr, бутстреп-анализ не подтвердил гипотезу о том, что социальная изоляция приводит к сближению экзонного профиля C57BL/6 с профилем BTBR.

Обсуждение

В настоящей работе мы впервые провели сравнительный анализ экзон-специфичной экспрессии *Bdnf* у двух линий мышей – нормосоциальной C57BL/6 и модели аутизма BTBR – в условиях кратковременной социальной изоляции. Наши данные выявили принципиальные межлинейные различия. У интактных (контрольных) мышей BTBR наблюдается базальное снижение транскрипции всех исследованных экзонов *Bdnf* II, IV и IX во фронтальной коре по сравнению с C57BL/6. Это согласуется с нашими недавними результатами, которые, однако, показали более выраженное снижение мРНК экзонов I, II, III, IV в гиппокампе у BTBR, в то время как в коре транскрипция экзонов II, IV и IX была снижена недостоверно (Tsybko et al., 2026). Также в указанной работе нами отмечено повышение уровня proBDNF и соотношения proBDNF/зрелый BDNF в коре и стриатуме, что указывает на нарушение процессинга этого нейротрофического фактора (Tsybko et al., 2026). Таким образом, линия BTBR характеризуется исходным дефицитом BDNF на транскрипционном и посттрансляционном уровнях.

Многочисленные исследования демонстрируют, что хроническая социальная изоляция приводит к снижению экспрессии BDNF в мозге грызунов. Систематический обзор подтверждает, что большинство работ (16 из 21) сообщает о снижении BDNF в гиппокампе независимо от возраста начала изоляции (Murínová et al., 2017). Данные по экспрессии BDNF во фронтальной коре менее однозначны, но также указывают на возможное снижение при длительном стрессе. Так, мыши C57BL/6 продемонстрировали снижение белка BDNF в гиппокампе, фронтальной коре, гипоталамусе и среднем мозге после 3 недель изоляции (Berry et al., 2012), в то время как другой коллектив исследователей выявил селективное снижение мРНК экзона VII *Bdnf* в гиппокампе и префронтальной

коре у мышей той же линии при 4-недельной изоляции, тогда как общий уровень BDNF не изменился (Ieraci et al., 2016).

На крысах же было показано, что пожизненная изоляция (21–101 день постнатального развития) снижает общий *Bdnf* и экзоны IV и VI в префронтальной коре, тогда как изоляция только в подростковом (21–52-й день постнатального развития) или взрослом возрасте не влияет на эти экзоны, что указывает на роль длительности стресса (Begni et al., 2020).

Таким образом, данные литературы указывают на то, что хроническая социальная изоляция вызывает снижение BDNF-сигналинга, особенно в гиппокампе, однако выраженность эффекта модулируется длительностью стресса, возрастом животных, исследуемой структурой и конкретным экзоном (Zaletel et al., 2017; Grigoryan et al., 2022). В свете этой вариабельности полученные нами результаты – избирательное снижение экзона IV во фронтальной коре и экзонов I и VI в гиппокампе при 4-дневной изоляции – укладываются в общую картину контекст-зависимой регуляции *Bdnf*, демонстрируя, что даже кратковременное изменение социального контекста способно избирательно затрагивать специфические транскрипционные паттерны. Наблюдаемые изменения ряда транскриптов во фронтальной коре и гиппокампе указывают на более сложную картину промотор-специфической регуляции *Bdnf*.

В ответ на кратковременную социальную изоляцию у мышей C57BL/6 мы наблюдали повышение экспрессии экзонов III во фронтальной коре. Этот результат перекликается с данными, полученными на крысах после двухнедельной изоляции, которые показали, что изоляция в раннем подростковом периоде приводит к повышению BDNF в медиальной префронтальной коре и снижению в гиппокампе и прилежащем ядре (Han et al., 2011; Li et al., 2016). Было высказано предположение, что эти изменения отражают компенсаторную эпигенетическую активацию транскрипции в коре, так как она сопровождалась увеличением ацетилирования гистона H3 на гене *Bdnf* (Li et al., 2016).

Сопоставление полученных результатов с данными нашей предыдущей работы (Tsybko et al., 2026) позволяет частично разграничить вклад социальной изоляции и опыта обучения в регуляцию транскрипции *Bdnf*. В указанном исследовании анализ транскриптов *Bdnf* проводился у животных, которые проходили тест «оперантная стенка» в индивидуальных клетках на протяжении четырех дней, что представляло собой выраженный опыт-зависимый стимул нейропластичности. В этих условиях у мышей линии C57BL/6 наблюдалась индукция ряда транскриптов *Bdnf*, включая экзон III, тогда как у BTBR подобной активации не установлено. Полученные нами данные демонстрируют сходную картину: кратковременная социальная изоляция сопровождалась повышением экспрессии экзона III во фронтальной коре у C57BL/6, тогда как у BTBR эта реакция отсутствовала. Таким образом, данные двух исследований свидетельствуют о нарушении опыт-зависимой транскрипционной регуляции *Bdnf* у мышей линии BTBR.

Заключение

Полученные результаты указывают на различия в регуляции BDNF-сигналинга у нормосоциальных мышей и у мышей линии BTBR, являющихся моделью аутизма. Если у мышей линии C57BL/6 кратковременная социальная изоляция сопровождается активацией отдельных транскриптов *Bdnf* во фронтальной коре, что может отражать опыт-зависимую адаптацию нейронных сетей к изменению социального окружения, то у мышей линии BTBR подобная транскрипционная реакция отсутствует. В совокупности с исходно сниженной экспрессией ряда экзонов *Bdnf* это указывает на ослабление механизмов регуляции гена, зависимых от нейрональной активности. Дальнейшее изучение промотор-специфической регуляции *Bdnf* и ее чувствительности к различным видам опыта может способствовать более точному пониманию нарушений нейропластичности при расстройствах аутистического спектра.

Список литературы / References

Aid T., Kazantseva A., Piirsoo M., Palm K., Timmusk T. Mouse and rat *BDNF* gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res.* 2006; 85(3):525-536. doi 10.1002/jnr.21139

Bach S.V., Bauman A.J., Hosein D., Tuscher J.J., Ianov L., Greathouse K.M., Henderson B.W., Herskowitz J.H., Martinowich K., Day J.J. Distinct roles of *Bdnf I* and *Bdnf IV* transcript variant expression in hippocampal neurons. *Hippocampus.* 2024;34(5):218-229. doi 10.1002/hipo.23600

Barco A., Patterson S.L., Alarcon J.M., Gromova P., Mata-Roig M., Morozov A., Kandel E.R. Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for the maintenance of LTP and its synaptic capture. *Neuron.* 2005;48(1): 123-137. doi 10.1016/j.neuron.2005.09.005

Begni V., Sanson A., Pfeiffer N., Brandwein C., Inta D., Talbot S.R., Riva M.A., Gass P., Mallien A.S. Social isolation in rats: effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240439. doi 10.1371/journal.pone.0240439

Berry A., Bellisario V., Capoccia S., Tirassa P., Calza A., Alleva E., Cirulli F. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(6):762-772. doi 10.1016/j.psyneuen.2011.09.007

Colliva A., Tongiorgi E. Distinct role of 5′UTR sequences in dendritic trafficking of BDNF mRNA: additional mechanisms for the BDNF splice variants spatial code. *Mol Brain.* 2021;14(1):10. doi 10.1186/s13041-020-00680-8

Courchesne E., Pramparo T., Gazestani V.H., Lombardo M.V., Pierce K., Lewis N.E. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Mol Psychiatry.* 2019;24(1):88-107. doi 10.1038/s41380-018-0056-y

Deng J.H., Yan W., Han Y., Chen C., Meng S.Q., Sun C.Y., Xu L.Z., Xue Y.X., Gao X.J., Chen N., Zhang F.L., Wang Y.M., Shi J., Lu L. Predictable chronic mild stress during adolescence promotes fear memory extinction in adulthood. *Sci Rep.* 2017;7(1):7857. doi 10.1038/s41598-017-08017-7

Esvald E.E., Moistus A., Lehe K., Avarlaid A., Šubina A., Kuusemets L., Tuvikene J., Timmusk T. Stimulus-dependent expression of *Bdnf* is mediated by ATF2, MYT1L, and EGR1 transcription factors. *J Neurosci*. 2025;45(12):e0313242025. doi 10.1523/JNEUROSCI.0313-24.2025

Fuchikami M., Yamamoto S., Morinobu S., Takei S., Yamawaki S. Epigenetic regulation of *BDNF* gene in response to stress. *Psychiatry Investig.* 2010;7(4):251-256. doi 10.4306/pi.2010.7.4.251

Grigoryan G.A., Pavlova I.V., Zaichenko M.I. Effects of social isolation on the development of anxiety and depression-like behavior in model experiments in animals. *Neurosci Behav Physiol.* 2022;52(5): 722-738. doi 10.1007/s11055-022-01297-1

Han X., Wang W., Xue X., Shao F., Li N. Brief social isolation in early adolescence affects reversal learning and forebrain BDNF expression in adult rats. *Brain Res Bull.* 2011;86(3-4):173-178. doi 10.1016/j.brainresbull.2011.07.008

Harward S.C., Hedrick N.G., Hall C.E., Parra-Bueno P., Milner T.A., Pan E., Laviv T., Hempstead B.L., Yasuda R., McNamara J.O. Autocrine BDNF–TrkB signalling within a single dendritic spine. *Nature.* 2016;538(7623):99-103. doi 10.1038/nature19766

Heng V., Zigmond M., Smeyne R.J. Neuroanatomical and neurochemical effects of prolonged social isolation in adult mice. *Front Neuroanat.* 2023;17:1190291. doi 10.3389/fnana.2023.1190291

Ieraci A., Mallei A., Popoli M. Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural Plast.* 2016;6212983. doi 10.1155/2016/6212983

Ilchibaeva T., Tsybko A., Lipnitskaya M., Eremin D., Milutinovich K., Naumenko V., Popova N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in mechanisms of autistic-like behavior in BTBR mice: crosstalk with the dopaminergic brain system. *Biomedicines*. 2023;11(5): 1482. doi 10.3390/biomedicines11051482

Jalalian-Javadpour M., Khaledian M., Moradi H., Behnoud H., Sajjadi M., Yekta B.G., Vaseghi S. Investigating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in three main rodent models of autism spectrum disorder: a systematic review. *Neurotox Res.* 2026; 44(2):10. doi 10.1007/s12640-026-00787-1

Kaminskaya Y.P., Ilchibaeva T.V., Shcherbakova A.I., Allayarova E.R., Popova N.K., Naumenko V.S., Tsybko A.S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the frontal cortex enhances social interest in the BTBR mouse model of autism. *Biochemistry* (*Mosc*). 2024; 89(8):1509-1518. doi 10.1134/S0006297924080091

Konopko M.A., Densmore A.L., Krueger B.K. Sexually dimorphic epigenetic regulation of BDNF in fetal brain in the valproic acid model of ASD. *Dev Neurosci.* 2017;39(6):507-518. doi 10.1159/000481134

Li M., Du W., Shao F., Wang W. Cognitive dysfunction and epigenetic alterations of the BDNF gene are induced by social isolation during early adolescence. *Behav Brain Res.* 2016;313:177-183. doi 10.1016/j.bbr.2016.07.025

Liu S.H., Shi X.J., Fan F.C., Cheng Y. Peripheral blood neurotrophic factor levels in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):79080. doi 10.1038/s41598-020-79080-w

Lord C., Elsabbagh M., Baird G., Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392:508-520. doi 10.1016/S0140-6736(18)31129-2

Murínová J., Hlavacova N., Chmelova M., Riečanský I. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: a systematic review. *Front Behav Neurosci.* 2017; 11:101. doi 10.3389/fnbeh.2017.00101

Reim D., Schmeisser M.J. Neurotrophic factors in mouse models of autism spectrum disorder: focus on BDNF and IGF-1. In: Schmeisser M., Boeckers T. (Eds) Translational Anatomy and Cell Biology of Autism Spectrum Disorder. Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology. Vol. 224. Springer, 2017;121-134. doi 10.1007/978-3-319-52498-6_7

Saghazadeh A., Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor levels in autism: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(4):1018-1029. doi 10.1007/s10803-016-3024-x

Sgritta M., Vignoli B., Pimpinella D., Griguoli M., Santi S., Bialowas A., Wiera G., Zacchi P., Malerba F., Marchetti C., Canossa M., Cherubini E. Impaired synaptic plasticity in an animal model of autism exhibiting early hippocampal GABAergic-BDNF/TrkB signaling alterations. *iScience*. 2023;26(1):105728. doi 10.1016/j.isci.2022.105728

Spoto G., Butera A., Albertini M.L., Consoli C., Ceraolo G., Nicotera A.G., Rosa G.D. The ambiguous role of growth factors in autism: what do we really know? *Int J Mol Sci.* 2025;26(4):1607. doi 10.3390/ijms26041607

Sun M.K., Hongpaisan J., Alkon D.L. Rescue of synaptic phenotypes and spatial memory in young fragile X mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(2):300-310. doi 10.1124/jpet.115.231100

Taveiros Silva N.K.G., Costa G.A., de Almeida M.G., Marianno P., Belo da Silva A.E., Da Rovare V.P., Rae M.B., Eichler R.A.D.S., Chivers P., Bailey A., Camarini R. Epigenetic control of stress and environmental enrichment interplay on anxiety and prefrontal cortex BDNF expression. *Neuropharmacology.* 2026;283:110733. doi 10.1016/j.neuropharm.2025.110733

Tsybko A., Ilchibaeva T., Petrovskii D., Silvanovich E., Kim V., Khotskin N., Romashchenko A., Naumenko V. Roots of cognitive abnormalities in BTBR male mice: brain dysmorphology, CSF flow impairment and aberrant BDNF expression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2026;146:111656. doi 10.1016/j.pnpbp.2026.111656

Yang F., You H., Mizui T., Ishikawa Y., Takao K., Miyakawa T., Li X., … Pang D., Xu Y., Zhu C., Kojima M., Lu B. Inhibiting proBDNF to mature BDNF conversion leads to ASD-like phenotypes *in vivo*. *Mol Psychiatry*. 2024;29(11):3462-3474. doi 10.1038/s41380-024-02595-5

You H., Lu B. Diverse functions of multiple *Bdnf* transcripts driven by distinct *Bdnf* promoters. *Biomolecules*. 2023;13(4):655. doi 10.3390/biom13040655

Zaletel I., Filipović D., Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Rev Neurosci.* 2017;28(6):675-692. doi 10.1515/revneuro-2016-0072

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 31.03.2026. После доработки 20.06.2026. Принята к публикации 14.07.2026.