

Эффекты травматического опыта на поведение, экспрессию c-fos и функциональные связи в сети состояния покоя мозга мыши

К. А. Торопова¹, О. И. Ивашкина², А. А. Иванова³,
Е. В. Коновалова⁴, К. В. Анохин⁵

Работа посвящена исследованию влияния посттравматического стрессового расстройства на спонтанное поведение и активность мозга животных в покое. Методами автоматизированного анализа поведения, Fos-нейроимиджинга и картирования сетей покоя показано, что стрессорный опыт изменяет спонтанное поведение, вызванную и спонтанную активность мозга, а также паттерны функциональных связей в сетях покоя через длительное время после травмы.

Ключевые слова: ПТСР, сети покоя, c-fos, спонтанное поведение, блокада синтеза белка.

Известно, что мозг животных и человека активен и в состоянии покоя, без специальной когнитивной нагрузки. В данной работе мы исследовали вопрос о том, как прошлый опыт влияет на характеристики

¹ *Торопова Ксения Александровна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: xen.alexander@gmail.com.

Toropova Kseniia Aleksandrovna — Junior researcher, NRC «Kurchatov Institute», Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU.

² *Ивашкина Ольга Игоревна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: oivashkina@gmail.com.

Ivashkina Olga Igorevna — Junior researcher, NRC «Kurchatov Institute», Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU.

³ *Иванова Анна Андреевна* — м.н.с., НИЦ «Курчатовский Институт», Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, e-mail: anivas@mail.ru.

Ivanova Anna Andreevna — Junior researcher, NRC «Kurchatov Institute», Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS.

⁴ *Коновалова Елена Владимировна* — м.н.с., Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, e-mail: allofenka@gmail.com.

Konovalova Elena Vladimirovna — Junior researcher, Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin, Moscow.

⁵ *Анохин Константин Владимирович* — дир., академ. РАН, проф., д.м.н., Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: k.anokhin@gmail.com.

Anokhin Konstantin Vladimirovich — Director of Institute of Advanced Brain Studies of Lomonosov MSU, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Sciences in Medicine.

таких сетей покоя в мозге животных. Для этого мышей подвергали однократному травматическому опыту, индуцировавшему у них посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и затем методом клеточного Fos-картирования анализировали активность их мозга (42 области мозга включающие ассоциативные, сенсорные и моторные области неокортекса, гиппокамп, парагиппокампальные области, миндалину, базальные ядра, ядра таламуса, гипоталамуса и среднего мозга) при извлечении травматической памяти и в состоянии покоя по сравнению с нестрессированными животными. Развитие ПТСР приводило к глобальным изменениям активности мозга: количество Fos-активных нейронов было значительно повышено в различных областях мозга при извлечении травматической памяти. Аналогично, в состоянии покоя у животных с ПТСР наблюдалась повышенная активность в 11 областях мозга, для которых ранее было показано участие в сетях страха у человека и животных.

Используя подходы теории графов, мы выявили функциональные связи в сети состояния покоя у мышей с ПТСР и у контрольных животных, а также определили основные кластеры этих сетей. Для этого экспериментально полученные сети сравнивали с модельными сетями: случайными, безмасштабными и сетями малого мира. У обеих групп мышей уровень кластеризации сети покоя был таким же, как у безмасштабной сети, то есть количество кластеров в экспериментальных сетях превосходило случайный уровень. В то же время эти кластеры слабо взаимодействовали друг с другом: глобальная эффективность экспериментальных сетей находилась на уровне случайной сети. При этом сети покоя у контрольных животных и мышей с ПТСР различались: сеть покоя ПТСР была менее кластеризованной, и кластеры были связаны между собой более длинными путями. Анализ функциональной связанности показал, что индукция ПТСР привела к глобальным изменениям в структуре сети покоя, затронувшим практически все области мозга. У наивных животных наибольшее количество связей приходилось на корковые области, тогда как у животных с ПТСР большинство связей приходилось на таламус, стриатум и миндалину. Индукция ПТСР разрушала практически все функциональные связи, существовавшие у наивных мышей; сохранялся только полносвязный кластер слуховых и зрительных областей коры. Кроме того, если у наивных животных основными хабами сети покоя были цингулярная и ретроспленальная кора, то у животных с ПТСР эти области практически полностью теряли свои функциональные связи, а хабом становилось паравентрикулярное ядро таламуса. Напротив, функциональная связанность миндалины была практически нулевой у наивных животных, тогда как после индукции ПТСР наблюдалось значительное количество связей между миндалиной, ассоциативными областями коры и стриатумом.

Кроме того, нами было показано, что индукция ПТСР изменяет спонтанное поведение животных, вызывая у них проявления тревожности и снижение исследовательской активности в безопасных условиях домашних клеток. Также изменялось и поведение мышей в тестах на обусловленный страх, тревожность и поведенческую сенситизацию, причем эти изменения могли быть нарушены блокадой синтеза белка при получении животными травматического опыта. Также блокада синтеза белка при индукции ПТСР возвращала к норме активность мозга и структуру сетей покоя животных.

Наши данные показывают, что стрессорный опыт может изменять спонтанное поведение, вызванную и спонтанную активность мозга, а также паттерны функциональных связей в нейронных сетях покоя через длительное время после травмирующего эпизода. Мы предполагаем, что эти изменения отражают повторное проигрывание нейрональных ансамблей прошлого субъективного опыта животного. Это предположение было проверено путем нарушения развития ПТСР.

Работа выполнена при финансовой поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школой Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект», а также РФФИ (проекты №№ 19-015-00534, 20-015-00427).

The effects of traumatic experience on the behavior, c-fos expression and functional connections in the mouse brain resting state network

Toropova K.A., Ivashkina O.I., Ivanova A.A., Konovalova E.V., Anokhin K.V.

In this study we investigated the influence of post-traumatic stress disorder on spontaneous behavior and resting state brain activity of animals. Using automated behavior analysis, Fos-neuroimaging and rest network mapping, we showed stressful experiences can alter spontaneous behavior, induced and spontaneous brain activity and patterns of functional connections in resting state neuronal networks long after trauma.

Keywords: PTSD, resting state networks, c-fos, spontaneous behavior, protein synthesis inhibition.