Функциональная связанность областей мозга при обучении мышей на комплексный условный стимул как отражение целостного восприятия его компонентов

А. А. Иванова*, О. И. Ивашкина‡, К. А. Торопова§, К. В. Анохин¶

Методами теории графов сопоставлены функциональные сети мозга мышей, построенные по корреляциям Спирмена между уровнями экспрессии c-Fos в 17 областях, при обучении на комплексный зрительно-слуховой условный стимул и на каждый из его компонентов. После обучения на звук и на комплексный стимул теменная ассоциативная кора входила в один модуль с гиппокампом, а сеть комплекса была слабо сходна с сетью зрительного компонента.

Ключевые слова: функциональная связанность, теория графов, c-Fos, комплексный условный стимул, теменная ассоциативная кора, гиппокамп.

1. Введение

Вопрос о том, запоминается ли сочетание признаков разных модальностей как сумма ассоциаций его элементов или как целостная конфигурация, на системном уровне сводится к организации функциональных сетей мозга, построенных по межрегиональным корреляциям экспрессии гена *c-fos* [1]. Ранее мы показали участие поля CA1 гиппокампа в памяти

* *Иванова Анна Андреевна* — лаборант-исследователь, Институт перспективных исследований мозга МГУ имени М. В. Ломоносова (ИПИМ МГУ); автор для переписки, e-mail: anivis33@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2454-1288.

Ivanova Anna Andreevna — Research Assistant, Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University (IABS MSU); corresponding author.

‡ *Ивашкина Ольга Игоревна* — м.н.с., ИПИМ МГУ, e-mail: oivashkina@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1540-7677.

Ivashkina Olga Igorevna — Junior Researcher, IABS MSU.

§ *Торопова Ксения Александровна* — м.н.с., ИПИМ МГУ, e-mail: xen.alexander@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3081-2133.

Toropova Ksenia Aleksandrovna — Junior Researcher, IABS MSU.

¶ *Анохин Константин Владимирович* — директор ИПИМ МГУ, д.м.н., академик РАН, e-mail: k.anokhin@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4437-6002.

Anokhin Konstantin Vladimirovich — Director, IABS MSU; DSc (Medicine), Full Member of the Russian Academy of Sciences.

Опубликовано на условиях лицензии CC-BY 4.0
Published under CC-BY 4.0

на комплексный сигнал [2], а теменной ассоциативной коры в условно-рефлекторной памяти о страхе [3]. Цель работы состояла в сравнении топологии функциональных сетей мозга мышей при обучении на комплексный зрительно-слуховой стимул и на каждый его компонент.

2. Методы

Мышей C57BL/6 обучали в модели условно-рефлекторного замирания на мигающий свет (5 Гц; группа «Свет», $n = 6$), звук (80 дБ, 9 кГц; «Звук», $n = 7$) или их синхронное сочетание («Комплекс», $n = 10$): семь раз с интервалом 40–60 с предъявляли пять 2-с сигналов через 2 с, сочетая последний с ударом тока (0,75 мА, 2 с); контролем служили комплексный стимул без подкрепления ($n = 9$) и интактные мыши ($n = 6$). Через 90 мин иммуногистохимически определяли плотность c-Fos-позитивных клеток (клеток/мм^2, среднее по трём срезам) в 17 областях: префронтальной (PrL, FrA, Cg), ретросплениальной (RSC), зрительной (V1, V2M, V2L), слуховой (Au1, AuD, AuV) и теменной ассоциативной (PtA) коре, гиппокампе (CA1, CA3, DG) и миндалине (LA, BLA, CE). Плотности клеток каждого животного делили на их среднее. Из-за выбросов у 12 из 38 животных (модифицированный $z > 3{,}5$ по медиане и MAD каждой области внутри группы) использовали ранговую корреляцию Спирмена: ребро графа соответствует ρ при $p < 0{,}05$ (точный тест без поправки на множественные сравнения; рёбра даны для наглядности, выводы от них не зависят). Модули выделяли алгоритмом Лувена [4] по всем положительным корреляциям, их устойчивость оценивали методом складного ножа. Сходство сетей оценивали тестом Мантела по 136 коэффициентам, а связь PtA с гиппокампом по средней корреляции PtA с CA1, CA3 и DG (перестановочный тест: принадлежность животных к группам перемешивали после стандартизации данных внутри групп). ДИ (95%) получали бутстрэпом по животным (BCa); значимые различия сохранялись после поправки Бенджамини–Хохберга.

3. Результаты и обсуждение

На седьмом сочетании замирание составляло 78, 83 и 55% в группах «Свет», «Звук» и «Комплекс» против 5% без подкрепления ($p < 0{,}001$; различия обученных групп незначимы, тест Тьюки). У интактных мышей PtA входила в корковый модуль (рис. 1). В сетях метода складного ножа (по одной на каждое исключённое животное) PtA после обучения попадала в один модуль с полями CA1, CA3 и DG в 97% и 76% случаев в группах «Комплекс» и «Звук», в 39% в группе «Свет» и в 19% в группе

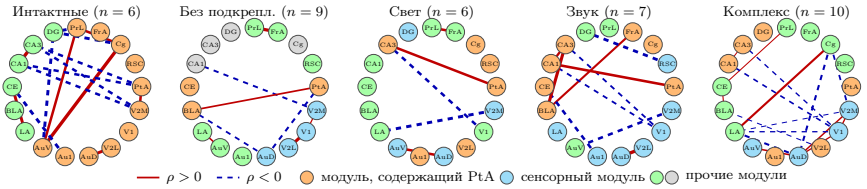


Рис. 1: Функциональные сети мозга через 90 мин после обучения. Рёбра соответствуют корреляциям Спирмена при $p < 0{,}05$.

без подкрепления (в 1000 бутстрэп-выборках животных 78, 74, 47 и 40%), связь PtA с гиппокампом во всех обученных группах была сильнее, чем у интактных мышей ($p = 0{,}008$–$0{,}019$).

Сеть группы «Комплекс» была слабо, но значимо сходна с сетью группы «Свет» ($r = 0{,}26$, 95% ДИ 0,18–0,52, без любого одного животного 0,14–0,29; $p = 0{,}006$), в том числе при исключении вклада сетей групп «Звук» и без подкрепления (частный тест Мантела: $p = 0{,}006$ и 0,010), а значимого сходства с сетью группы «Звук» не выявлено ($r = 0{,}06$, $p = 0{,}21$). С суммой сетей компонентов (объединённые группы «Свет» и «Звук») сходство было таким же ($r = 0{,}26$, $p = 0{,}006$) и не ниже, чем между случайными разбиениями животных трёх групп ($p = 0{,}39$).

Таким образом, при обучении на комплексный стимул теменная ассоциативная кора входит в один модуль с гиппокампом, формирующим конъюнктивные представления одновременно действующих признаков [5], хотя замирание в этой группе было наименьшим, а функциональная сеть слабо сходна с сетью зрительного компонента и значимо не отличается от суммы сетей компонентов. Это совместимо с гипотезой о целостном восприятии комплексного стимула, но не отличает её от поэлементного представления и преобладания зрительного компонента.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-78-00010.

Список литературы

[1] A. L. Wheeler, C. M. Teixeira, A. H. Wang et al., “Identification of a functional connectome for long-term fear memory in mice”, *PLoS Comput. Biol.*, **9**:1 (2013), e1002853. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002853.

[2] O. I. Ivashkina, K. A. Toropova, M. A. Roshchina, K. V. Anokhin, “Formation and retrieval of associative memory for a complex signal in mice: specific involvement of hippocampal field CA1 neurons”, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **50**:9 (2020), 1185–1194. DOI: 10.1007/s11055-020-01020-y.

[3] O. I. Ivashkina, A. M. Gruzdeva, M. A. Roshchina et al., “Imaging of c-fos activity in neurons of the mouse parietal association cortex during acquisition and retrieval of associative fear memory”, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**:15 (2021), 8244. DOI: 10.3390/ijms22158244.

[4] V. D. Blondel, J.-L. Guillaume, R. Lambiotte, E. Lefebvre, "Fast unfolding of communities in large networks", *J. Stat. Mech.*, 2008, № 10, P10008. DOI: 10.1088/1742-5468/2008/10/P10008.

[5] R. C. O'Reilly, J. W. Rudy, "Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function", *Psychol. Rev.*, **108**:2 (2001), 311–345. DOI: 10.1037/0033-295X.108.2.311.

Статья поступила 22 октября 2026 г.

Functional connectivity of brain regions during compound conditioned stimulus learning in mice as a reflection of integrated perception of its components

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

Using graph theory, we compared mouse brain functional networks built from Spearman correlations of c-Fos expression in 17 regions after conditioning to a compound visual-auditory stimulus and to each of its components. After sound and compound conditioning, the parietal associative cortex joined the hippocampus in a single module, and the compound network was weakly similar to that of its visual component.

Keywords: functional connectivity, graph theory, c-Fos, compound conditioned stimulus, parietal associative cortex, hippocampus.

References

[1] A. L. Wheeler, C. M. Teixeira, A. H. Wang et al., "Identification of a functional connectome for long-term fear memory in mice", *PLoS Comput. Biol.*, **9**:1 (2013), e1002853. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002853.

[2] O. I. Ivashkina, K. A. Toropova, M. A. Roshchina, K. V. Anokhin, "Formation and retrieval of associative memory for a complex signal in mice: specific involvement of hippocampal field CA1 neurons", *Neurosci. Behav. Physiol.*, **50**:9 (2020), 1185–1194. DOI: 10.1007/s11055-020-01020-y.

[3] O. I. Ivashkina, A. M. Gruzdeva, M. A. Roshchina et al., "Imaging of c-fos activity in neurons of the mouse parietal association cortex during acquisition and retrieval of associative fear memory", *Int. J. Mol. Sci.*, **22**:15 (2021), 8244. DOI: 10.3390/ijms22158244.

[4] V. D. Blondel, J.-L. Guillaume, R. Lambiotte, E. Lefebvre, "Fast unfolding of communities in large networks", *J. Stat. Mech.*, 2008, № 10, P10008. DOI: 10.1088/1742-5468/2008/10/P10008.

[5] R. C. O'Reilly, J. W. Rudy, "Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function", *Psychol. Rev.*, **108**:2 (2001), 311–345. DOI: 10.1037/0033-295X.108.2.311.

Received on October 22, 2026