

Исследование механизмов формирования пожизненной памяти в когнитивных системах на модели посттравматического стрессового расстройства у мышей

Т. А. Заморина¹, К. А. Торопова², О. И. Ивашкина³, К. В. Анохин⁴

Данное исследование направлено на выяснение механизмов формирования памяти в естественных когнитивных системах на модели посттравматического стрессового расстройства у мышей. В работе был определен паттерн активности структур мозга мыши при развитии и нарушении формирования посттравматического стрессового расстройства и показаны отличия в уровне активации отдельных структур системы страха при формировании травматической и аверсивной памяти.

Ключевые слова: когнитивные системы; память; посттравматическое стрессовое расстройство; аверсивное обучение; блокада синтеза белка; c-fos.

Память – определяющее свойство когнитивных систем. Одно из ключевых свойств памяти человека и животных – способность с одного раза и надолго, часто на всю жизнь, запоминать релевантные события. Современные системы искусственного интеллекта не способны воспроизводить это свойство естественных когнитивных систем, что заставляет специалистов в данной области вновь обратить внимание на еще не использованные возможности биологических нейронных сетей [3]. В то же время в нейробиологии на сегодняшний день не существует надежной модели, позволяющей исследовать формирование пожизненной памяти. Одной

¹ *Заморина Татьяна Александровна* – аспирантка каф. высшей нервной деятельности биологического ф-та МГУ, e-mail: motorina1814@mail.ru.

Zamorina Tatyana Aleksandrovna – graduate student, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Chair of Higher Nervous Activity.

² *Торопова Ксения Александровна* – младший научный сотрудник института перспективных исследований мозга МГУ, e-mail: xen.alexander@gmail.com.

Toropova Ksenia Aleksandrovna – junior research associate, Advanced brain research institute, Moscow State University.

³ *Ивашкина Ольга Игоревна* – младший научный сотрудник института перспективных исследований мозга МГУ, e-mail: oivashkina@gmail.com.

Ivashkina Olga Igorevna – junior research associate, Advanced brain research institute, Moscow State University.

⁴ *Анохин Константин Владимирович* – директор института перспективных исследований мозга МГУ, e-mail: k.anokhin@gmail.com.

Anohin Konstantin Vladimirovich – Prof., Advanced brain research institute, Moscow State University.

из потенциальных ситуаций, в которых может быть получена такая память, является модель индукции посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у мышей путем нанесения сильного электрокожного раздражения (ЭКР) [6, 1]. Память, формируемая животными в данной модели, отличается устойчивостью к угашению и характеризуется перестройками в поведении, носящими долговременный характер [7, 2].

В ряде исследований была показана необходимость белкового синтеза, а также экспрессии транскрипционного фактора *c-fos* как для формирования нормальной аверсивной [5], так и травматической памяти [4]. Однако неизвестно, имеют ли место качественные отличия в активации структур мозга при формировании травматической и аверсивной памяти. Блокада синтеза новых белков в мозге приводит к нарушению развития ПТСР в модели на мышах [4], но также остается неясным возвращается ли при этом к норме активность мозга. В данной работе мы исследовали паттерн активности мозга мышей при формировании и извлечении травматической и нормальной аверсивной памяти, а также при нарушении развития ПТСР путем блокады синтеза белка.

Для индукции ПТСР мышам наносили 3 удара током силой 1,5 мА и длительностью 10 с (далее – группа ПТСР), для формирования аверсивной памяти обучали животных в парадигме условно-рефлекторного замирания (УРЗ), нанося 1 удар током силой 1,0 мА и длительностью 2 с. Животные контрольной группы не получали ЭКР в экспериментальной камере – группа активного контроля (АК), либо находились в домашней клетке на протяжении эксперимента – группа пассивного контроля (ПК). Через семь дней после обучения животных помещали в ту же обстановку для тестирования памяти. На следующий день проводили тестирование на сенситизацию в новой обстановке и при подаче нового незнакомого животным звука (громкость 80 дБ, частота 9 кГц) [7].

Для сопоставления паттернов активности мозга при формировании травматической и нормальной аверсивной памяти мы брали образцы мозга животных групп ПТСР, УРЗ и АК спустя 90 минут после нанесения ЭКР.

Чтобы сравнить активность мозга мышей при развитии и нарушении развития ПТСР, животным вводили циклогексимид (100 мг/кг) либо физраствор за 30 минут до обучения. Через семь дней после нанесения ЭКР животных повторно помещали в экспериментальную обстановку для извлечения памяти, затем брали образцы мозга животных. Для определения уровня активности структур мозга использовали метод иммуногистохимического картирования экспрессии гена *c-fos*.

Непосредственно после получения ЭКР животные группы УРЗ и ПТСР демонстрировали более длительное время замирания по сравнению с контрольными животными. При этом мыши, группы ПТСР за-

мирали больше, чем мыши группы УРЗ. При тестировании в той же обстановке обе группы животных, ПТСП и УРЗ, замирали достоверно дольше, чем животные контрольной группы. При помещении в новую обстановку и предъявлении незнакомого звука животные групп ПТСП и УРЗ замирали больше, чем контрольные животные. При этом у животных группы ПТСП уровень замирания был выше, по сравнению с группой УРЗ. Таким образом, в данной модели индукции ПТСП мыши сформировали травматическую память, сопряженную с более высоким уровнем страха у животных непосредственно после получения травматического опыта, при извлечении памяти, а также сопровождающуюся развитием сенситизации.

При формировании травматической и аверсивной памяти у групп ПТСП и УРЗ активировался сходный набор структур мозга: миндалины, прелимбическая, инфралимбическая и цингулярная области коры, а также поля СА1 и СА3. Однако формирование травматической памяти сопровождалось усиленной активацией латерального и базолатерального ядер миндалины, прелимбической коры и зубчатой фасции гиппокампа. Циклогексимида не оказывал острого влияния на поведение животных непосредственно после нанесения ЭКР. При извлечении памяти через 7 дней животные, получившие инъекцию циклогексимида перед нанесением ЭКР, замирали меньше, чем животные, получившие инъекцию физраствора, и не отличались по уровню замирания от мышей с аверсивной памятью. Уровень активности при извлечении памяти у животных, получивших инъекцию циклогексимида, был достоверно ниже, чем у животных, получивших инъекцию физраствора, в базолатеральном и центральном ядрах миндалины, цингулярной коре, поле СА3 гиппокампа, паравентрикулярном ядре таламуса и околотоводопроводном сером веществе. При этом уровень активности большинства структур у животных, получивших блокатор синтеза белка, не отличался от такового у животных группы пассивного контроля. Таким образом, блокада синтеза белка при индукции ПТСП привела к нормализации уровня активности мозга и нарушила формирование травматической памяти, тогда как ассоциативный компонент памяти оставался сохранным.

Сопоставление паттернов активности мозга мышей при формировании травматической памяти в модели ПТСП и аверсивной памяти при обучении условному рефлексу замирания показало, что оба случая сопровождаются активацией сходного набора структур. Показанные различия носят количественный характер: часть структур (миндалины и прелимбическая кора) при индукции ПТСП активируются сильнее, чем при формировании аверсивной памяти.

Введение животным ингибитора синтеза белка циклогексимида в момент индукции ПТСП приводит к нормализации уровня активации ряда

структур мозга, в том числе прелимбической коры и базолатерального ядра миндалины, при извлечении памяти о травматическом опыте. При этом поведение животных при нарушении развития ПТСР соответствует поведению животных с нормальной аверсивной памятью. Таким образом, в результате блокады синтеза белка в момент получения травматического опыта происходит изменение поведения и паттернов активности мозга в сторону характерных для извлечения нормальной аверсивной памяти – то есть существенно нарушается развитие ПТСР в модели на мышах.

Данные результаты позволяют предположить, что травматическая память в модели ПТСР имеет сходные механизмы формирования с нормальной аверсивной памятью, при этом ассоциативный компонент травматической памяти обладает особой устойчивостью к достаточно агрессивным воздействиям, а именно блокаде синтеза белка, что является аргументом в пользу использования данной модели для воспроизведения формирования пожизненной одномоментной памяти на лабораторных животных в дальнейших исследованиях памяти в естественных когнитивных системах.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект», Некоммерческого Фонда развития науки и образования «Интеллект», а также гранта РФФИ №20-015-00427.

Список литературы

- [1] Торопова К.А., Анохин К.В., “Моделирование посттравматического стрессового расстройства у мышей: нелинейная зависимость от силы травматического воздействия”, *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, **68**:3 (2018), 378–394.
- [2] Торопова К.А., Ивашкина О.И., Иванова А.А., Коновалова Е.В., Долгов О.Н., Анохин К.В., “Долговременные изменения спонтанного поведения и экспрессии c-Fos в мозге мышей в состоянии покоя в модели посттравматического стрессового расстройства”, *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, **70**:5 (2020), 668–681.
- [3] Chance F. S., Aimone J. B., Musuvathy S. S., Smith M. R., Vineyard C. M., Wang F., “Crossing the cleft: communication challenges between neuroscience and artificial intelligence”, *Front. Comput. Neurosci.*, **14** (2020), 39.

- [4] Kozlovsky N., Matar M. A., Kaplan Z., Kotler M., Zohar J., Cohen H., “The immediate early gene Arc is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder”, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **18**:2 (2008), 107–116.
- [5] Schafe G. E., Nadel N. V., Sullivan G. M., Harris A., LeDoux J. E., “Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA, and MAP kinase”, *Learn. Mem.*, **6**:2 (1999), 97–110.
- [6] Siegmund A., Wotjak C. T., “Toward an animal model of posttraumatic stress disorder”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1071**:1 (2006), 324–334.
- [7] Siegmund A., Wotjak C. T., “A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear”, *J. Psychiatr. Res.*, **41**:10 (2007), 848–860.

Life-long memory formation mechanisms in the mouse model of posttraumatic stress disorder

Zamorina T.A., Toropova K.A., Ivashkina O.I., Anokhin K.V.

This study is aimed at elucidating the mechanisms of memory formation in cognitive systems using a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD). The pattern of activation of brain structures during the development and prevention of PTSD was investigated. Differences were shown in the level of activation of the structures of the fear network of the brain during the development of PTSD and the formation of aversive memory.

Keywords: cognitive systems; memory; post-traumatic stress disorder; aversive learning; protein synthesis inhibition; c-fos.

References

- [1] Toropova K.A., Anokhin K.V., “Modeling of post-traumatic stress disorder in mice: nonlinear dependence on the strength of traumatic impact”, *I.P. Pavlov journal of higher nervous activity*, **68**:3 (2018), 378–394 (In Russian).
- [2] Toropova K.A., Ivashkina O.I., Ivanova A.A., Konovalova E.V., Dolgov O.N., Anokhin K.V., “Long-term changes in spontaneous behavior and expression of c-Fos in the brains of mice at rest in a model of post-traumatic stress disorder”, *I.P. Pavlov journal of higher nervous activity*, **70**:5 (2020), 668–681 (In Russian).

- [3] Chance F. S., Aimone J. B., Musuvathy S. S., Smith M. R., Vineyard C. M., Wang F., “Crossing the cleft: communication challenges between neuroscience and artificial intelligence”, *Front. Comput. Neurosci.*, **14** (2020), 39.
- [4] Kozlovsky N., Matar M. A., Kaplan Z., Kotler M., Zohar J., Cohen H., “The immediate early gene Arc is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder”, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **18**:2 (2008), 107–116.
- [5] Schafe G. E., Nadel N. V., Sullivan G. M., Harris A., LeDoux J. E., “Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA, and MAP kinase”, *Learn. Mem.*, **6**:2 (1999), 97–110.
- [6] Siegmund A., Wotjak C. T., “Toward an animal model of posttraumatic stress disorder”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1071**:1 (2006), 324–334.
- [7] Siegmund A., Wotjak C. T., “A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear”, *J. Psychiatr. Res.*, **41**:10 (2007), 848–860.