

Влияние проницаемости физиологических барьеров на социальное поведение мышей.

Научный руководитель – Кожевникова Елена Николаевна

Золотых Мария Александровна

Аспирант

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: mariazolot@yandex.ru

Основными факторами возникновения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) являются особенности окружающей среды, генетической предрасположенности, иммунного ответа и состояния микрофлоры хозяина [2]. Нарушение кишечного барьера или «синдром дырявого кишечника» при ВЗК приводит к тому, что продукты метаболизма кишечного содержимого попадают в кровь. Данные метаболиты могут достигать центральной нервной системы и влиять на ее функции. К примеру, изменение состава микрофлоры оказывает эффект на поведение мышей [1]. Тем не менее, влияние микрофлоры на социальное поведение млекопитающих (в особенности, агрессивное и половое поведение) на данный момент изучено слабо.

В данном исследовании использовали мышей в возрасте 10-12 недель линии *Muc2^{-/-}* (с нокаутом гена муцина-2) в качестве модели ВЗК и линии C57Bl в качестве контроля. Социальное поведение самцов мышей исследовали в тестах на предпочтение запахов и в тестах с одним либо двумя интродерами. Активацию нейронов в вентромедиальном ядре гипоталамуса (ВМГ) мышей оценивали с помощью иммуногистохимического окрашивания на маркер активации c-Fos. Проницаемость кишки и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) оценивали по содержанию FITC-dextran 4kDa в крови и ткани мозга, а также с помощью измерения экспрессии генов белков плотных контактов в кишке и мозге.

По результатам тестов на социальное взаимодействие были показаны различия в поведении мышей линии *Muc2^{-/-}* по сравнению с контрольной линией. Мыши с нокаутом муцина-2 демонстрировали атаки на самку-интродера и чаще демонстрировали садки на самца-интродера, чем мыши линии C57Bl. Количество c-Fos-позитивных ядер клеток в области ВМГ у нокаутных самцов после взаимодействия с самцом-интродером достоверно выше, чем у самцов C57Bl. Активация нейронов ВМГ у самцов C57Bl после взаимодействия с самкой более выражена, чем после взаимодействия с самцом, чего не наблюдается у мышей линии *Muc2^{-/-}*. Проницаемость кишки и ГЭБ у нокаутных животных достоверно выше, чем у мышей контрольной линии. Уровни экспрессии генов ZO-1 (*zona occludens*) и кладинов 3, 4, 7 и 12 в кишке мышей *Muc2^{-/-}* достоверно выше, чем у мышей линии C57Bl. В головном мозге мышей линии *Muc2^{-/-}* экспрессия гена кладина-15 снижена по сравнению с C57Bl на уровне тенденции.

Таким образом, особенности социального поведения мышей линии *Muc2^{-/-}* и характера активации нейронов ВМГ в ответ на социальный стимул могут быть связаны с нарушением проницаемости физиологических барьеров (кишки и ГЭБ). Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-015-00329 А.

Источники и литература

- 1) Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function and behavior by the microbiome. // Cell Host & Microbe 2015; 17(5): 565-576;
- 2) Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. // World J Gastroenterol 2014; 20(1): 91-99.