ПРОСТРАНСТВЕННАЯ И ОБСТАНОВОЧНАЯ ГИППОКАМП-ЗАВИСИМАЯ ПАМЯТЬ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

*Безряднов Д.В.^{1,2}, Амельченко Е.М.^{3,5}, Минеева О.А.^{1,2}, Кедров А.В.¹,
Лазуткин А.А.^{1,2,5}, Анохин К.В.^{1,3,4}, Ениколопов Г.Н.^{2,5}*

¹ФБГНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия

²Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Московская область, Россия

³ НИЦ “Курчатовский институт”, Москва, Россия

⁴ Институт перспективных исследований мозга, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия

⁵ Университет Стоуни Брук, Стоуни Брук, штат Нью-Йорк, США
bezriadnov@gmail.com

Различные типы проникающей радиации могут сказываться на состоянии организма человека, в частности на когнитивных функциях. Наиболее актуальная проблема – когнитивные дефициты, возникающие при облучении мозга в ходе терапии различных новообразований. Второй по значимости проблемой, связанной с облучением мозга, становятся длительные космические полеты. Кроме того, возможны облучения в ходе производственной деятельности и при авариях. Причины нарушений различных аспектов поведения и памяти у людей и животных после радиационного воздействия активно исследуются. Наиболее часто причиной когнитивных расстройств принято считать нарушения нейрогенеза. Однако, существует и ряд других факторов, которые потенциально могут приводить к когнитивным расстройствам после облучения. Кроме того, наличие нейрогенеза у взрослых людей до сих пор остается спорным. Показано, что многие животные способны решать сложные когнитивные задачи практически не имея нейрогенеза. Целью этой работы была разработка поведенческой модели чувствительной к тонким нарушениям работы мозга, в частности гиппокампа, а также её апробация на животных после облучения гамма-квантами.

На основе смешанной (пространственной и непространственной) версии лабиринта Морриса нами была разработана модель водного лабиринта с маячками. В двух различных обстановках, с отличающимися пространственными ключами, мышам предъявляли идентичную пару локальных ключей (маячков): одноцветный шар и разноцветную пирамидку. Скрытая под водой платформа находилась под одним из маячков в зависимости от пространственной ситуации. Соответственно, животное связывало определенный локальный ключ с определенной пространственной ситуацией. Используя внутригиппокампальное введение ингибитора синтеза белка анизомицина в процессе обучения, мы показали, что данная модель является зависимой от синтеза белка в гиппокампе. В этой модели нами были протестированы мыши на разные сроки после воздействия гамма-радиации в дозе 5 Гр. Первую группу обучали, начиная со второй недели после облучения, а вторую – с пятой недели после облучения. Сроки обучения были выбраны в зависимости от сроков созревания новообразованных нейронов гиппокампа. Животных сначала обучали в пространственной и реверсивной версиях лабиринта Морриса, где не было показано отличий ни для одной из групп на обоих сроках после облучения. В нашей версии водного лабиринта с маячками были выявлены достоверные отличия между

группой облученных и контрольных животных, которых обучали в этой модели на 6 -й неделе после облучения. Это соответствует срокам созревания и интеграции в существующие нейрональные сети тех нейронов, которые появились на момент облучения. При этом различий между группами облученных и контрольных животных, при обучении в этой модели на 3-й неделе после облучения обнаружено не было. Наши данные предполагают, что нарушения памяти в нашей модели через 6 недель после облучения могут быть вызваны нарушениями нейрогенеза

Эксперименты проводили в соответствии с требованиями приказа № 267 МЗ РФ (19.06.2003 г.), а также правилами Комитета по Уходу за Животными Национального Исследовательского центра «Курчатовский институт», протокол № 1 от 7.09.2015 г.).

SPATIAL AND CONTEXTUAL HIPPOCAMPUS-DEPENDENT MEMORY IN MICE AFTER GAMMA-IRRADIATION

Bezriadnov D.V.^{1,2}, Amelchenko E.M.^{3,5}, Mineyeva O.A.^{1,2}, Kedrov A.V.¹, Lazutkin A.A.^{1,2,5}, Anokhin K.V.^{1,3,4} and Enikolopov G.N.^{2,5}

¹ P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

² Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia

³ National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

⁴ Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA

bezriadnov@gmail.com

Different types of penetrating radiation can affect the state of the human body, especially cognitive functions. The most urgent problem is cognitive deficits that occur when the brain is irradiated during the treatment of various tumors. The second most important problem related to brain irradiation is long-lasting space flights. Also, there may be irradiation during industrial activity and accidents. Behavior and memory deficits in humans and animals after radiation exposure are actively investigated. Impairments of neurogenesis are considered to be the most common cause of cognitive disorders. However, there are several other factors that can potentially lead to cognitive dysfunctions after irradiation. In addition, the presence of neurogenesis in adult humans is still controversial. It is shown that many animals are able to solve complex cognitive problems with virtually no neurogenesis. The aim of this work was to develop a behavioral model sensitive to subtle disorders of the brain, in particular, hippocampus. Also, we tested this model on mice for different terms after exposure to gamma rays.

Based on the mixed (spatial and non-spatial) version of the Morris water maze, we developed a model of a water maze with beacons. In two different rooms, with different spatial clues, mice were presented with an identical pair of local clues (beacons): a one-color ball and a multi-colored pyramid. A platform was hidden underwater under one of the beacons depending on the spatial situation. Accordingly, the animal

associated a certain local clue with a certain spatial situation. Using intra-hippocampal administration of protein synthesis inhibitor anisomycin during training, we demonstrated that this model is dependent on protein synthesis in the hippocampus. In this model, we tested mice on different periods after exposure to gamma radiation at a dose of 5 Gy. One group was trained starting from the second week after irradiation, and another one – from the fifth week after irradiation. Terms of training were selected depending on the timing of maturation of newly formed hippocampal neurons. The mice were first trained in standard spatial and reversal versions of the Morris water maze, where no differences were shown for either group in both terms after irradiation. In our version of the water maze with beacons, significant differences were found between the groups of irradiated and control animals trained in this model on the 6th week after irradiation. This corresponds to the timing of maturation and integration into existing neuronal networks of those neurons that appeared at the time of irradiation. At the same time, there were no differences between the groups of irradiated and control animals, when they were trained in this model on the 3rd week after irradiation. Our data suggest that memory impairment in our model 6 weeks after irradiation may be due to impaired neurogenesis.

All animal procedures were performed in agreement with the requirements of the Committee on Animal Care of the National Research Center “Kurchatov Institute” (protocol No. 1, September 7th, 2015) and with the Russian Federation Order Requirements N 267 M3 and the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.