НЕОБРАТИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ВЫЗВАННОЙ АМНЕЗИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЦЫПЛЯТАХ

Тиунова А.А., Безряднов Д.В., Коновалова Е.В., Солодовников В.С.,
Анохин К.В.

ФГБНУ "НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина", Москва, Россия
aat699@yahoo.com

Исследования механизмов нарушения памяти у человека и животных привело к представлению об амнезии как нормальном физиологическом процессе в нервной системе, необходимом для поддержания ее в активном состоянии. Развивающаяся амнезия вовлекает собственные клеточные и системные механизмы, и в конечном итоге может приводить к невозможности или затруднению повторного обучения утраченному навыку. В данной работе была исследована возможность повторного обучения на фоне амнезии, вызванной фармакологическим нарушением консолидации или реконсолидации памяти. Эксперименты были проведены на моделях однократного обучения цыплят (пассивное избегание и условная аверсия) в соответствии с требованиями приказа № 267 МЗ РФ (19.06.2003г.), а также "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных" (НИИНФ им. П.К.Анохина, протокол №1 от 3.09.2005г.). Нарушение памяти вызывали введением ингибитора синтеза белка анизомицина (ANI, 80 мкг), ингибитора фукозилирования 2-дезоксигалактозы (2DG, 3.28 мг) или блокатора NMDA рецепторов MK801 (0.4 мг/кг) во время обучения или реактивации памяти. Через 2 или 24 ч после начала амнезии проводили второе обучение амнестичных животных на тот же стимул (повторное обучение) или на новый (новое обучение). Животных тестировали через 0.5-48ч после второго обучения. Для всех исследованных сроков показано, что нарушение консолидации памяти в модели пассивного избегания приводит к невозможности повторного обучения. При этом не формировалась ни кратковременная, ни долговременная память. В то же время, амнестичные животные успешно обучались в этой же модели, но с использованием другого (нового) условного стимула.

В работе были исследованы паттерны активации мозга цыплят при обучении на фоне амнезии. Транскрипционную активность исследовали путем картирования вызванной обучением экспрессии транскрипционного фактора c-Fos. Иммуногистохимическую визуализацию экспрессии проводили на срезах мозга и сравнивали плотность экспрессии у животных с нормальной и нарушенной памятью. Обнаружено, что паттерны экспрессии у животных с нарушенной памятью отличались от экспрессии в мозге и животных с нормальной памятью, и ранее не обучавшихся животных. Эти результаты указывают на долговременные пластические перестройки в мозге, инициированные экспериментально вызванной амнезией, и, возможно, лежащие в основе нарушений повторного обучения на фоне амнезии.

В целом, полученные результаты указывают на затруднение или невозможность повторного обучения утраченному навыку на фоне нарушения памяти о предыдущем опыте, вызванного вмешательством в процессы консолидации или реконсолидации памяти. При этом успешное обучение тому же навыку с использованием нового стимула указывает на избирательный характер повреждений. Данные о невозможности повторного обучения на фоне

амнезии предполагают, что при повторном предъявлении стимула должны были активироваться те же нервные элементы, которые вовлекались в первоначальное обучение. Несмотря на огромное количество «резервных» элементов, способных обеспечить на фоне амнезии обучение тому же навыку на новый стимул, избирательное повреждение нервных элементов, вовлеченных в консолидацию памяти о конкретном опыте, препятствует повторному формированию памяти. Как механизмы, так и биологический смысл этих процессов требует дальнейших исследований.

Работа поддержана грантами РФФИ № 16-04-01848 и 19-015-00522

IRREVERSIBILITY OF PHARMACOLOGICALLY INDUCED AMNESIA: STUDY IN YOUNG CHICKS

Tiunova A.A., Bezryadnov D.V., Konovalova E.V., Solodovnikov V.S., Anokhin K.V.

**P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia
aat699@yahoo.com**

Studies of the mechanisms of memory impairment led to the concept of amnesia as a normal physiological process in the nervous system, necessary to maintain it in an active state. Developing amnesia involves its own cellular and systemic mechanisms, and ultimately can lead to the difficulty or impossibility of re-learning the lost skill. In this project, we investigated the feasibility of re-training animals for the same conditioning stimulus on the background of amnesia caused by pharmacological impairment of memory consolidation or reconsolidation. The experiments were carried out on one-trial learning models of young chicks (passive avoidance and conditioned aversion) in accordance with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union issued September 22, 2010, on the protection of animals, used for scientific purposes (Section 27). Memory consolidation or reconsolidation was impaired by the administration of protein synthesis inhibitor anisomycin, fucosylation inhibitor 2-deoxygalactose or noncompetitive NMDA receptors blocker MK801 along with training or memory reactivation. 2 or 24 h after the amnesia onset, the animals were trained again, using the same conditioning stimulus (re-training) or a novel one (new training). The memory retention was tested 0.5 to 48 h after the second training. For all tested intervals, the impairment of memory consolidation or reconsolidation led to the impossibility of re-acquisition of the impaired memory. Neither short-term nor long-term memory was formed. At the same time, amnesic animals were successfully trained in the same model, but using a different (new) conditioning stimulus.

We investigated patterns of the brain activation induced by the training of chicks after pharmacologically induced amnesia. Transcriptional activity in the chick brain was studied by mapping learning-induced expression of the transcription factor c-Fos. Immunohistochemical visualization of the expression was performed on brain sections and the expression density was compared in the brains of animals with normal

and impaired memory. Training of the animals with impaired memory produced significantly lower c-Fos expression in most of the studied brain areas as compared with animals with normal memory, and the expression level did not differ from the expression in the brains of control animals. At the same time, the c-Fos expression patterns in amnesic animals differed from the learning-induced expression in the brains of naive animals. The obtained results point to long-term modifications in the brain induced by the experimentally induced amnesia, which might underlie impairment of re-acquisition of the memory.

The obtained results indicate that re-acquiring of the memory impaired by a pharmacological intervention into its consolidation or reconsolidation is hindered or impossible. At the same time, learning of a novel conditioning stimulus occurred successfully. These data suggest that repeated presentation of the stimulus activated the same neuronal elements that were involved in the original learning. Despite the abundant amount of "reserve" elements which were able to provide learning of a new stimulus, selective impairment of the neuronal ensemble recruited in the original memory acquisition prevented re-learning. The possible mechanisms and meaning of these processes are presently unclear. Supported by RFBR#16-04-01848 and 19-015-00522