

УДК 612.821.6

Независимость механизмов кратковременной и долговременной памяти в пространственной обстановочной модели обучения в водном лабиринте Морриса

Захарова Е.И.¹, Сторожева З.И.², Прошин А.Т.³, Монаков М.Ю.¹, Дудченко А.М.¹¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., д.23

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8.

С целью изучения механизмов взаимодействия разных форм памяти исследовали зависимость формирования долговременной памяти от краткосрочной. **Методы.** Крыс обучали на пространственной обстановочной модели в водном лабиринте Морриса. Сравнивали результаты тестирования (время достижения скрытой платформы) первого дня обучения (краткосрочная память) и последующих трех, первые попытки в которых отражают этапы формирования долговременной памяти. Для сравнения использовали статистический метод разделения животных по способностям к обучению на квартили. **Результаты.** Крысы с выраженными способностями на всех этапах обучения составили лишь небольшую часть обучавшихся особей, в то время как большинство животных проявили разные способности к формированию краткосрочной памяти и консолидации долговременной. Были выявлены крысы, у которых 1) наряду со слабыми способностями на одном или на обоих этапах обучения в первый день тренировки проявились выраженные способности к консолидации долговременной памяти в последующие дни и, наоборот, 2) проявились выраженные способности к формированию краткосрочной памяти, а консолидация памяти оказалась нарушенной. **Выводы.** Полученные данные наглядно свидетельствуют о независимости механизмов краткосрочной и долговременной памяти.

Ключевые слова: обучение; память; водный лабиринт Морриса; способные и неспособные к обучению; нижние и верхние квартили.

Для цитирования: Захарова Е.И., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Монаков М.Ю., Дудченко А.М. Независимость механизмов кратковременной и долговременной памяти в пространственной обстановочной модели обучения в водном лабиринте Морриса. Патогенез. 2018; 16(3): 147–150

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.147-150

Для корреспонденции: Захарова Елена Ивановна, e-mail: zakharova-ei@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2018

Independence of mechanisms for short-term and long-term memory in spatial contextual learning in the Morris water maze

Zakharova E.I.¹, Storozheva Z.I.², Proshin A.T.³, Monakov M.Yu.¹, Dudchenko A.M.¹¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation² V.P Serbsky Research Centre for Psychiatry and Narcology, Kropotkinsky Pereulok 23, Moscow 119034, Russian Federation³ P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Aim. The dependence of long-term memory formation on short-term memory was studied to evaluate mechanisms for interaction of different memory forms. **Methods.** Rats were trained in the Morris water maze using the spatial contextual model of learning. We compared results of the test (time to reaching the hidden platform) on the first training day (short-term memory) and the first attempts on the next three days, which reflected stages in the consolidation of long-term memory. The comparison was performed using a statistical method of splitting animals into quartiles based on their learning ability. **Results.** The rats showing a good learning ability at all stages of training constituted only a small part of the trained animals while most animals showed different abilities to formation of short-term memory and consolidation of long-term memory. The rats were identified, which 1) although showed weak abilities at one or both stages of the first-day training showed good abilities to consolidate the long-term memory on the next days and, on the contrary, 2) showed good abilities to form the short-term memory while the memory consolidation was impaired. **Conclusions.** The study results clearly indicated a lack of dependence between mechanisms of short-term and long-term memory.

Key words: learning; memory; Morris water maze; capable and incapable to learning; lower and upper quartiles.

For citation: Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Proshin A.T., Monakov M.Yu., Dudchenko A.M. [Independence of mechanisms for short-term and long-term memory in spatial contextual learning in the Morris water maze]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 147–150 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.147-150

For correspondence: Zakharova Elena Ivanovna, e-mail: zakharova-ei@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.07.2018

Введение

В сложной проблеме механизмов обучения и памяти одним из нерешенных вопросов является степень зависимости долговременной памяти от кратковременной. Хорошо известно, что в динамике обучения проявляется сначала кратковременная (или краткосрочная) память, которая исчезает в пределах трех часов, а для формирования долговременной требуется дополнительная тренировка, часто несколько дней, в течение которых происходит ее консолидация. В настоящее время не вызывает сомнений, что механизмы пластических изменений в ЦНС, определяющих эффективность краткосрочной памяти, отличаются от механизмов консолидации долговременной памяти на нейрональном и структурном уровнях [1].

В то же время остается неисследованным, существует ли функциональная связь между этими двумя формами памяти. Если такая связь есть (а многие исследователи допускают *a priori*, что долговременная память зависит от кратковременной), то сигналом для запуска процесса консолидации может быть возбуждение нейронной сети, вовлеченной в краткосрочные процессы. Если же такой связи нет, то консолидация может запускаться параллельно теми же воздействиями, что и краткосрочные механизмы, через специфические или те же афферентные пути. Данные в пользу второй версии есть, свидетельствующие об избирательном значении дофаминовых влияний в момент начала обучения на консолидацию, но не на краткосрочную память [2]. В другом исследовании показана эффективность этих же влияний на краткосрочную память и их зависимость от дозы ингибитора дофаминовых рецепторов [3], что не исключает вторую версию, но допускает вероятность одновременного запуска краткосрочных механизмов и консолидации через одни и те же афферентные пути. В отношении первой версии данные, похоже, отсутствуют.

За годы исследования механизмов обучения крыс в водном лабиринте Морриса накопился материал о выраженной неравномерности индивидуальных способностей у части экспериментальных животных на разных этапах обучения. Здесь мы представляем эти данные, которые на наш взгляд, являются убедительным свидетельством независимости краткосрочных и долгосрочных механизмов памяти.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили белые беспородные крысы-самцы весом 220–270 г. Все процедуры по уходу за животными и эксперименты проводились в соответствии с официальными положениями «Совета европейских сообществ об использовании лабораторных животных»

(directive 86/609/ЕЕС) и «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИОПП».

Крыс обучали на пространственной обстановочной модели в водном лабиринте Морриса в течение 4 дней (сессий, s), ежедневно предоставляя по 4 попытки для достижения скрытой под водой платформы. Время попытки было ограничено 1 мин. Регистрировали время достижения платформы (Т): в первый день обучения (краткосрочная память) вторую попытку решения задачи (1s2, мгновенная память, первый чувствительный индикатор обучения) и суммарно остальные две попытки (1s3-4, рабочая память), на второй, третий и четвертый дни — первые попытки решения задачи (соответственно, 2s1, 3s1 и 4s1, долговременная память) и остальные три попытки (2s2-4, 3s2-4 и 4s2-4, продолжение обучения). Метод обучения крыс подробно описан [4]. Производитель бассейна для моделей водного лабиринта Морриса — ООО «НПК Открытая Наука».

Для статистического анализа использовали программы Microsoft Excel. Статистическая обработка включала непараметрический точный метод Фишера, а также метод разделения всего массива протестированных животных ($n = 28$) по способностям к обучению с помощью медианы на квартили, для оценки на каждом этапе уровня способностей крыс: нижнюю и средне-нижнюю (соответственно, крысы с выраженными и средними способностями к обучению), средне-верхнюю и верхнюю (крысы со слабыми способностями и неспособные к обучению). Корреляционная зависимость считалась статистически значимой при $p < 0,05$ разделения.

Результаты исследования

При анализе полученных данных мы ориентировались на индикаторы краткосрочной памяти 1s2 и 1s3-4 и на консолидации на завершающих этапах обучения 3s1 и 4s1. Обучение на этих этапах считалось успешным, если время достижения платформы Т входило в нижнюю или средне-нижнюю квартили и, соответственно, неуспешным, если Т входило в верхнюю или средне-верхнюю квартили. Иллюстрация результатов исследования разбита на две диаграммы для демонстративности (рис. I и II).

По времени Т были выделены следующие группы, в которые вошли крысы:

1. С успешным обучением на всех этапах ($n = 4$, контроль);
2. С нарушенной рабочей памятью 1s3-4 и успешной консолидацией на завершающих этапах формирования долговременной памяти 3s1 и 4s1 ($n = 4$);

3. С нарушенной мгновенной памятью 1s2 и успешной консолидацией также на завершающих этапах формирования долговременной памяти 3s1 и 4s1 ($n = 7$);

4. С нарушенной краткосрочной памятью на обоих этапах 1s2 и 1s3-4 и успешной консолидацией на завершающем этапе формирования долговременной памяти 4s1, а у трех особей и на этапе 3s1 ($n = 4$);

5. С успешным формированием краткосрочной памяти на обоих этапах 1s2 и 1s3-4 и нарушенной консолидацией, задержкой формирования долговременной памяти на всех этапах ($n = 5$).

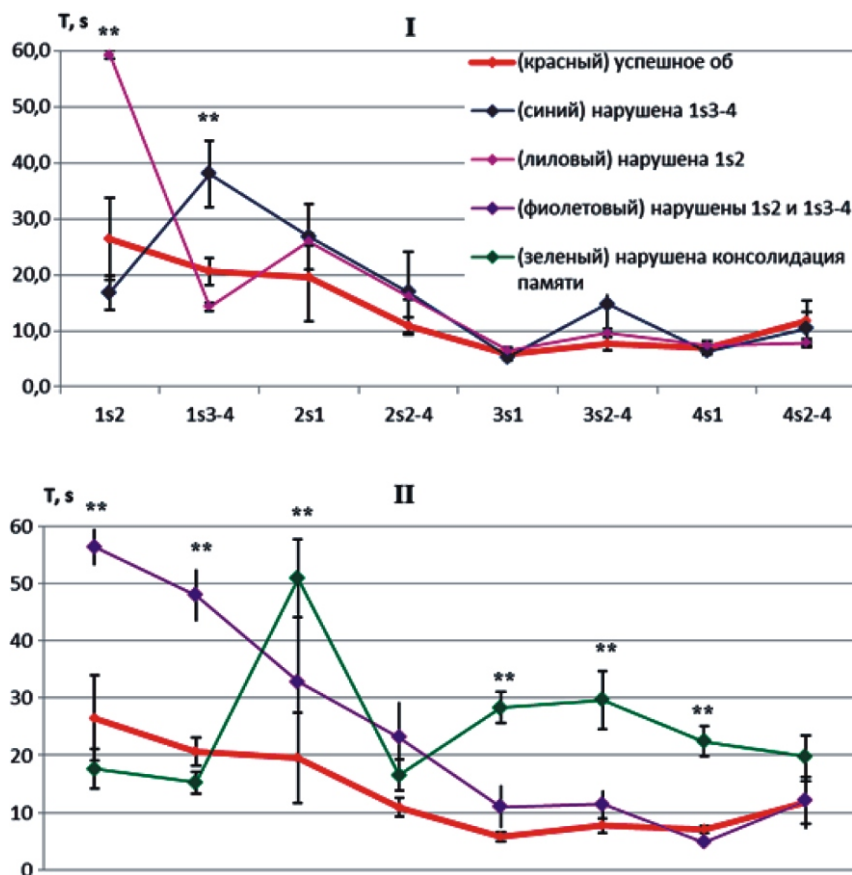
На начальном этапе консолидации памяти 2s1, которое оказалось наиболее варибельным, все группы крыс были смешанного состава по показаниям Т. Тем не менее, только в 5-ю группу, с нарушенной консолидацией, вошли преимущественно крысы, вообще неспособные решить задачу на этом этапе ($T = 60$ с). В итоге эта группа крыс была наименее успешной на этапе 2s1 и единственная из всех групп, Т которой достоверно отличалась от группы контроля.

На комплексных по механизму этапах обучения 2s2-4, 3s3-4 и 4s3-4, в которые входят компоненты как усвоенного навыка, так и оперативная память, в группы 2-4, с нарушенной краткосрочной памятью, попадали также отдельные особи из средне-верхней квартили, но существенных различий по значениям Т с группой контроля не наблюдалось. В 5-й группе на этапах обучения 3s3-4 и

4s3-4 особи со слабыми способностями преобладали и это выразилось в достоверном отличии значений Т в этой группе от контроля на этапе 3s3-4.

Обсуждение

В каждой отдельной экспериментальной партии крыс как правило, попадают единичные интактные особи (не подвергавшиеся каким-либо повреждающим воздействиям) с избирательным нарушением на тех или иных этапах пространственного обстановочного обучения в лабиринте Морриса. По мере накопления материала на интактных крысах, эти случаи отклонений от успешного обучения на отдельных этапах тренировки были объединены и представлены в настоящем исследовании. При изучении механизмов когнитивных дисфункций на модели хронической гипоперфузии мозга (модель 2VO), мы наблюдали нарушение консолидации памяти при сохранной краткосрочной памяти, однако это могло быть следствием развития ишемической патологии мозга [5]. Недавно нами были получены другие данные, с нарушением у 2VO крыс обучения на всех этапах, включая серьезную задержку в решении задачи на этапе консолидации 3s1, и успешном завершении консолидации памяти в последний день тренировки (4s1). Такие данные могут быть следствием как разных краткосрочных и долговременных механизмов памя-



I и II. Динамика пространственного обстановочного обучения в водном лабиринте Морриса у крыс с успешным обучением на всех этапах (контрольная группа) и с нарушениями обучения на этапах краткосрочной памяти или завершающих этапах консолидации долговременной памяти. По оси Y, Т (с), среднее по группе время достижения скрытой платформы ($M \pm SE$). По оси X, этапы обучения. Красный график на рис. I и II — контрольная группа; синий и лиловый графики на рис. I — группы с нарушением краткосрочной памяти на этапах 1s3-4 или 1s2 соответственно; фиолетовый и зеленый графики на рис. II — группы с нарушением на всех этапах краткосрочной или консолидации долговременной памяти соответственно. ** — $p < 0,025$ между значениями Т в группах с нарушениями в обучении и контрольной группой на соответствующей этапе тренировки.

ти, так и независимости долговременных механизмов от краткосрочных (неопубликованные данные).

Наши результаты, полученные на интактных, физиологически здоровых крысах, с избирательным отставанием в обучении на любом этапе тренировки, однозначно указывают как на различные механизмы изученных форм памяти (чем подтверждают полученные в этом направлении данные литературы об их различной структурной локализации [1] и наши данные о различиях в их структурной и нейрональной, холинергической организации на аналогичной модели обучения [5]), так и на независимость механизмов краткосрочной памяти и ее консолидации.

Заключение

В проведенном исследовании на поведенческом уровне получены свидетельства того, что краткосрочная и долговременная формы памяти организуются по независимым друг от друга механизмам. Полученные данные могут иметь важное фундаментальное и практическое значение при изучении нейрональных механизмов когнитивных функций в норме, а также их нарушения и коррекции при патологических воздействиях.

Список литературы:

1. Schacter D.L., Chiao J.Y., Mitchell J.P. The seven sins of memory: implications for self. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 1001: 226-39. DOI:10.1196/annals.1279.012
2. O'Carroll C.M., Martin S.J., Sandin J., Frenguelli B., Morris R.G. Dopaminergic modulation of the persistence of one-trial hip-

poampus-dependent memory. *Learn. Mem.* 2006; 13(6): 760-9. DOI: 10.1101/lm.321006

3. Pezze M., Bast T. Dopaminergic modulation of hippocampus-dependent learning: blockade of hippocampal D1-class receptors during learning impairs 1-trial place memory at a 30-min retention delay. *Neuropharmacology.* 2012; 63(4):710-8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.036

4. Шерстнев В.В., Юрасов В.В., Сторожева З.И., Грудень М.А., Прошин А.Т. Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при формировании и упрочении долговременной памяти. *Нейрохимия.* 2010; 27(2): 130-137.

5. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Dudchenko A.M., Kubatiev A.A. Chronic Cerebral Ischemia Forms New Mechanisms of Learning and Memory. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2010; DOI: org/10.4061/2010/954589

References

1. Schacter D.L., Chiao J.Y., Mitchell J.P. The seven sins of memory: implications for self. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 1001: 226-39. DOI:10.1196/annals.1279.012

2. O'Carroll C.M., Martin S.J., Sandin J., Frenguelli B., Morris R.G. Dopaminergic modulation of the persistence of one-trial hippocampus-dependent memory. *Learn. Mem.* 2006; 13(6): 760-9. DOI: 10.1101/lm.321006

3. Pezze M., Bast T. Dopaminergic modulation of hippocampus-dependent learning: blockade of hippocampal D1-class receptors during learning impairs 1-trial place memory at a 30-min retention delay. *Neuropharmacology.* 2012; 63(4):710-8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.036

4. Sherstnev V.V., Yurasov V.V., Storozheva Z.I., Gruden' M.A., Proshin A.T. [Neurogenesis and apoptosis in the mature brain during formation and consolidation of long-term memory]. *Nejrohimiya [Neurochemical Journal]*. 2010. 4(2): 109-115.

5. Zakharova E.I., Storozheva Z.I., Dudchenko A.M., Kubatiev A.A. Chronic Cerebral Ischemia Forms New Mechanisms of Learning and Memory. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2010; DOI: org/10.4061/2010/954589

Сведения об авторах:

Захарова Елена Ивановна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии кардио-респираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Сторожева Зинаида Ивановна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского»,

Прошин Андрей Тимофеевич — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории общей физиологии функциональных систем Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина»,

Монаков Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной ангиопротеомии и метаболомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Дудченко Александр Максимович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии кардио-респираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»