

Исследование кратковременной и долговременной памяти в задаче распознавания положения объектов у мышей

В. И. Алипов¹, К. А. Торопова², О. И. Ивашкина³, К. В. Анохин⁴

Исследование декларативной памяти является актуальным направлением нейрофизиологии. В настоящей работе проверялась возможность формирования кратковременной и долговременной памяти у лабораторных мышей в задаче распознавания нового положения объектов. В дальнейшем была проверена возможность нарушения формирования долговременной памяти на положение объектов путем блокирования рецепторов глутамата во время обучения. Полученные результаты свидетельствуют о возможности сформировать оба вида декларативной памяти с использованием этой методики, а также о важной роли глутаматергической системы в формировании долговременной декларативной памяти.

Ключевые слова: декларативная память, распознавание положения объектов, кратковременная память, долговременная память.

1. Введение

В изучении механизмов формирования и хранения воспоминаний отдельный интерес представляет декларативная память, в частности потому, что её нарушение является основным проявлением многих нейродегенеративных заболеваний [1]. Моделирование различных форм памяти и их

¹ *Алипов Владимир Иванович* — аспирант Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, e-mail: alipvladimir@yandex.ru.

Alipov Vladimir Ivanovich — graduate student, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS.

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.

нарушений на лабораторных животных обладает рядом преимуществ перед исследованиями с участием людей-добровольцев, включая возможность в полной мере контролировать условия эксперимента, а также выполнять широкий спектр манипуляций, в том числе применять методы генной инженерии. Для оценки параметров декларативной памяти у человека можно использовать широкий спектр опросников и когнитивных тестов, на животных же для этого используют поведенческие тесты. Одним из вариантов оценки декларативной памяти у лабораторных животных являются тесты на распознавание новых объектов (РНО) или на распознавание нового положения объектов (РПО) у грызунов [2, 3]. Методика заключается в помещении животного в знакомую ранее арену с двумя или более новыми объектами в сеансе обучения, а в сеансе тестирования – в замене одного объекта незнакомым (в РНО) или перемещении одного из объектов в новое положение (в РПО). Предполагается, что если животное при обучении запомнило объекты и их положение, то во время тестирования оно больше времени будет проводить, обследуя перемещенный или новый объект, поскольку измененный объект будет обладать большей новизной для животного. Отдельным преимуществом данной методики является отсутствие положительного или отрицательного подкрепления, что приближает память, формирующуюся в данной задаче, к декларативной памяти у человека. В настоящее время данные тесты используются для различных модельных животных, начиная от рыб, заканчивая приматами [4].

Целью данной работы является проверка возможности формирования памяти у мышей в парадигме РПО, а также возможности нарушения консолидации памяти за счет блокирования глутаматергической системы мозга. Для этого нами в независимых экспериментах проводилась оценка способности мышей сформировать кратковременную память (КВП) (сохраняется в течение нескольких часов после обучения) и долговременную память (ДВП) (сохраняется в течение не менее чем 24 часов после обучения), а также оценка способности мышей формировать ДВП на фоне введения блокатора глутаматных рецепторов.

2. Материалы и методы

В первой части эксперимента участвовали 23 самца мышей линии С57В1/6, которых разделили на две группы: животные, у которых тестировали КВП ($N = 14$), и мыши, у которых тестировали ДВП ($N = 9$). Обе группы проходили три этапа обучения в парадигме РПО. Первый этап заключался в предобучении: животных для ознакомления помещали на 6 мин в пустую прямоугольную арену (33 x 40 см) со зрительными ориентирами на стенках. Через 24 часа при обучении животных

возвращали в ту же арену на 15 мин, при этом в арене находились два новых объекта, которые представляли из себя деревянные арки, одна из которых была красного, другая зеленого цвета. Тестирование памяти проводили через 2 или 24 часа для групп КВП и ДВП соответственно. Тестирование проходило в той же арене с теми же объектами, но один из них был перемещен в новое положение. Во второй части эксперимента участвовали 24 самца мышей линии C57Bl/6, которые проходили обучение в парадигме РПО по методике формирования ДВП, описанной выше. Мыши были разделены на три группы: контрольную, получившую инъекцию физиологического раствора ($N = 8$), группу, получившую антагонист глутаматных рецепторов МК-801 в дозе 0,15 мг/кг ($N = 8$) и группу, получившую МК-801 в дозе 0,3 мг/кг ($N = 8$). Все растворы вводились интраперитонеально в расчете 0,1 мл на 10 г веса мыши.

Видеорегистрацию и анализ поведения осуществляли в программе EthoVision XT 8.0 (Noldus). Для оценки обследования объектов регистрировали время, проведенное носом мыши в области рядом с объектом (3 см от краев объекта). Для этого автоматически выделяли точку, соответствующую кончику носа, на видеозаписи. Далее рассчитывали коэффициент предпочтения (КП) перемещенного объекта как меру памяти как отношение времени у перемещенного объекта к общему времени возле объектов. Полученные КП для этапа обучения и этапа тестирования сравнивали с помощью парного критерия Стьюдента. Кроме того, был проведён дисперсионный анализ КП трех групп второго этапа эксперимента в момент обучения и отдельно в момент тестирования. Для статистической обработки использовалось программное обеспечение GraphPad Prism.

3. Результаты

При тестировании кратковременной памяти нами был получен значимо более высокий уровень предпочтения перемещенного объекта в тесте по сравнению с обучением ($p = 0,0026$). При тестировании долговременной памяти нами также было показано значимое предпочтение перемещенного объекта по сравнению с сессией обучения ($p = 0,016$) (рис. 1).

При тестировании ДВП у мышей из второго этапа эксперимента, получавших инъекцию физиологического раствора было показано значимое предпочтение перемещенного объекта по сравнению с сессией обучения ($p = 0,0023$).

При тестировании ДВП у мышей, получавших инъекцию МК-801 в дозировке 0,15 мг/кг, не было обнаружено значимого предпочтения перемещенного объекта по сравнению с сессией обучения ($p = 0,1005$).

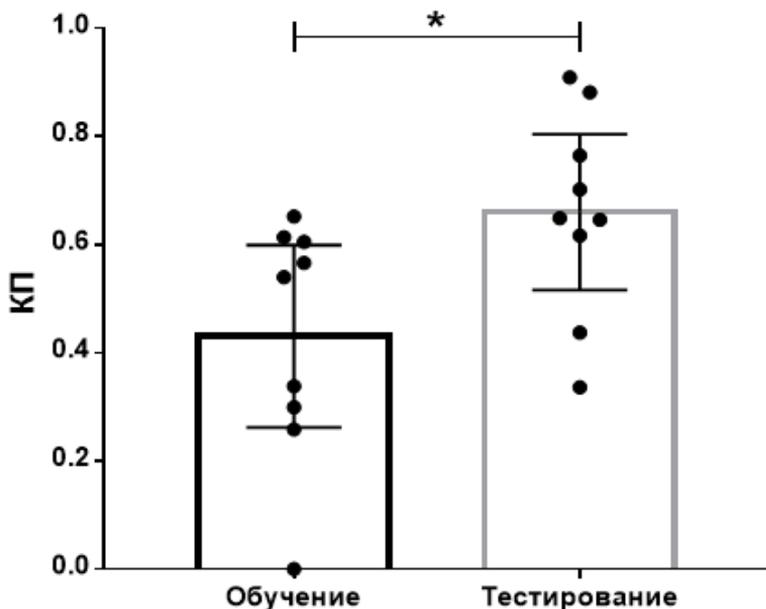


Рис. 1. Сравнение коэффициента предпочтения перемещенного объекта при обучении и тестировании долговременной памяти через 24 часа. * – $p < 0,05$, парный критерий Стьюдента.

При тестировании ДВП у мышей, получавших инъекцию МК-801 в дозировке 0,3 мг/кг, также не было обнаружено значимого предпочтения перемещенного объекта по сравнению с сессией обучения ($p = 0,9499$) (рис. 2).

Сравнение КП перемещенного объекта в сессии тестирования во всех трех группах второго этапа эксперимента показало значимые различия обеих групп, получавших МК-801, от контрольной группы, тогда как в сессию обучения значимого различия между группами не было.

4. Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что методика РПО позволяет формировать как кратковременную, так и долговременную память у лабораторных мышей. Кроме того, получены свидетельства важной роли глутаматергической системы мозга в консолидации ДВП.

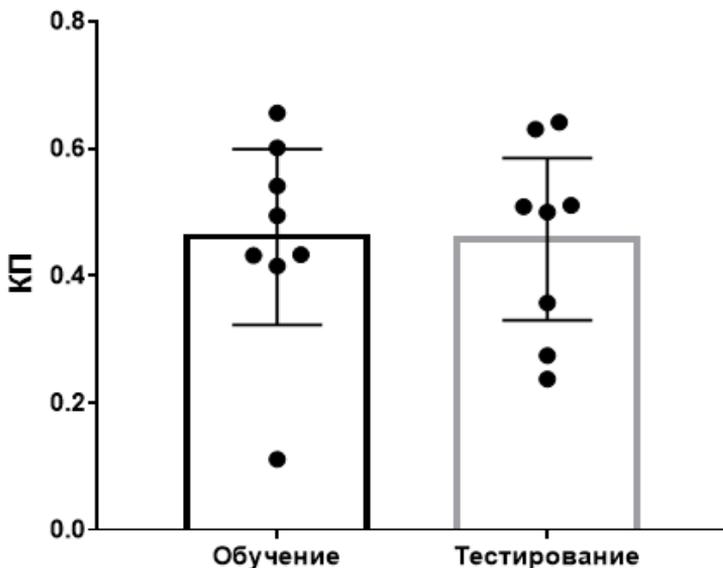


Рис. 2. Сравнение коэффициента предпочтения перемещенного объекта при обучении и тестировании долговременной памяти через 24 часа при интраперитонеальном введении МК-801 в дозировке 0,3 мг/кг.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».

Список литературы

- [1] Kumar A., Sidhu J., Goyal A., Tsao J., “Alzheimer Disease”, *StatPearls*, 2021.
- [2] Ennaceur A., “One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues”, *Behavioural Brain Research*, **215**:2 (2010), 244–254.
- [3] Benice TS, Raber J., “Object recognition analysis in mice using nose-point digital video tracking”, *Journal of Neuroscience Methods*, **168**:2 (2008), 422–430.
- [4] Antunes M, Biala G., “The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications”, *Cogn Process*, **13**:2 (2012), 93–110.

Novel object location behavioral task in mus musculus memory studies

Alipov V.I., Toropova K.A., Ivashkina O.I., Anokhin K.V.

The study of declarative memory is a topical area of neurophysiology. In the present work, we tested the possibility of short-term and long-term memory formation in laboratory mice in the novel object location task. The results indicate the possibility of forming both types of declarative memory using this method. We also showed that glutamatergic system plays crucial role in long-term declarative memory formation.

Keywords: declarative memory, novel object location, short-term memory, long-term memory .

References

- [1] Kumar A., Sidhu J., Goyal A., Tsao J., “Alzheimer Disease”, *StatPearls*, 2021.
- [2] Ennaceur A., “One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues”, *Behavioural Brain Research*, **215**:2 (2010), 244–254.
- [3] Benice TS, Raber J., “Object recognition analysis in mice using nose-point digital video tracking”, *Journal of Neuroscience Methods*, **168**:2 (2008), 422–430.
- [4] Antunes M, Biala G., “The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications”, *Cogn Process*, **13**:2 (2012), 93–110.