

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ
ВОЗМОЖНОГО УЧАСТИЯ МЕХАНИЗМА
ДЕПРИВАЦИОННОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ
В КОНСОЛИДАЦИИ ПАМЯТИ ВО ВРЕМЯ СНА

© 2025 г. В. А. Попов^{1, *}, В. А. Коршунов^{1, **}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

*e-mail: v-lad-i-mir@yandex.ru

**e-mail: vkorshunov@ihna.ru

Поступила в редакцию 04.04.2024 г.

После доработки 20.08.2024 г.

Принята к публикации 09.09.2024 г.

Работа посвящена проверке гипотезы об участии механизма депривационной потенциации, развивающейся при длительном синаптическом покое, в консолидации памяти во время покоя/сна животного после однодневного обучения в водном лабиринте, с использованием фармакологического, генетического и электрофизиологического факторов, препятствующих ее развитию. Через 7 дней проверяли способность животного к сохранению приобретенного навыка (тест на консолидацию). Эксперименты не подтвердили предположение об участии депривационной потенциации в консолидации памяти, и вместе с тем продемонстрировали способность к пространственному обучению и длительному сохранению навыка у мышей с нокаутом гена паннексина 1.

Ключевые слова: крысы, нокаутные мыши, гиппокамп, паннексин 1, депривационная потенциация, пространственное обучение, консолидация памяти, ВАРТА-АМ, пробенецид, электростимуляция

DOI: 10.31857/S0044467725010107

ВВЕДЕНИЕ

Преобладающей догмой современной нейробиологии является предположение о том, что в основе обучения и памяти лежит синаптическая пластичность – долговременное усиление эффективности синаптической передачи (Bliss, Collingridge, 1993; Morris et al., 2003; Dudai, 2004). После открытия длительной потенциации (LTP) в гиппокампе (Bliss, Lømo, 1973), структуре, участвующей в процессах обучения (Виноградова, 1975; Кичигина, 2022; Scoville, Milner, 1957), феномен длительного увеличения синаптической эффективности после кратковременной высокочастотной стимуляции стал широко исследуемой моделью синаптических изменений, происходящих во время обучения (Bliss, Collingridge, 1993; Hölscher, 1999; Morris et al., 2003). Другим вариантом гиппокампальной активность-зависимой пластичности является феномен длительной депрессии (LTD) (Lynch et al., 1977). В экспериментах на срезах гиппокампа *in vitro* нами был открыт

новый вид активность-зависимой пластичности, сопоставимой с LTP и способной вступать с ней в конкурентные взаимоотношения, а также обладающей способностью к длительному сохранению, – феномен депривационной потенциации (Деп), который проявляется в увеличении эффективности синаптической передачи вследствие длительного синаптического покоя (Попов, 1994; Попов, Маркевич, 2001, 2014; Niu et al., 1999). При исследовании механизмов Деп были выделены два независимых компонента: кратковременный (кДеп) с входо-специфичным пресинаптическим механизмом и долговременный (дДеп) с циклическим постсинаптическим N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептор-независимым, аденоинтрифосфат (АТФ)-, кальций (Ca^{2+})- и протеин киназа С (ПКС)- зависимым механизмом, опосредуемым паннексином 1 (Paxn1) и пуриновыми P2-рецепторами (Попов, Маркевич, 2001, 2014; Попов, 2016, 2020). Тем не менее данные исследования активность-зависимой потенциации в структуре мозга, связанной с обучением,

оставляли открытым вопрос о ее роли в естественных физиологических условиях при свободном поведении животного.

В целом поведение млекопитающих разделяют на два чередующихся периода – активности и покоя, включая сон обычный (медленный) и парадоксальный (быстрый) (Ковальzon, 2012). Обучение происходит в период активности и приводит к формированию памяти. Согласно современным представлениям, механизм памяти включает в себя кодирование (реорганизацию синаптических связей во время обучения), консолидацию (закрепление памяти после ее приобретения) и извлечение (воспроизведение сохраненной памяти) (Morris et al., 2003; Born et al., 2006). Двухэтапная модель памяти предполагает, что новая память вначале кодируется и временно хранится в гиппокампе, а затем консолидируется – постепенно переводится в долговременное хранилище, в основном представленное неокортиком (Dudai, 2004; Born, Wilhelm, 2012; Goto et al., 2021; Mizuseki, Miyawaki, 2023). Накопились убедительные доказательства того, что процессу консолидации способствует сон как автономный режим обработки информации и что консолидация гиппокамп-зависимой памяти в первую очередь связана с медленным сном, характеризуемым низкой активностью нейронов (Дорохов и др., 2011; Дорохов, Пучкова, 2022; Born et al., 2006; Born, Wilhelm, 2012).

Известно, что во время бодрствования в клетках мозга поддерживается стабильный уровень АТФ (Veech et al., 1979). Вместе с тем было показано, что в течение нескольких часов во время естественного и наркотического сна крыс в ряде областей мозга (включая гиппокамп), в которых во время бодрствования была выраженная нейронная активность, происходит возрастание уровня АТФ (Dworak et al., 2010; Dworak et al., 2011), что авторы связали с уменьшением использования энергии АТФ в период медленного сна, когда активность нейронов понижена. Это согласуется с клеточной моделью циклического механизма ДeП, индукция которого требует минимального времени синаптического покоя (латентного периода ДeП), в течение которого снижение расхода АТФ приводит к его накоплению в цитоплазме и последующему выходу через Panx1-каналы во внеклеточное пространство, а также активации близлежащих P2-пуринорецепторов, опосредующих повышение концентрации цитозольного кальция (Попов, 2020). Кроме того, нами была продемонстрирована возможность развития ДeП в условиях *in vivo* у крыс, находящихся в состоянии наркотического сна (Попов, Маркевич, 1999). Все вышеизложенное дало основание для предположения об участии механизма ДeП в консолидации памяти во время сна животного после гиппокамп-зависимого обучения.

МЕТОДИКА

Экспериментальные животные

В экспериментах на крысах были использованы взрослые самцы линии Long-Evans (ИПРАН) весом 300–430 г. По сравнению с альбиносами крысы данной линии вследствие нормально пигментированной радужной оболочки имеют хорошее зрение (Prusky et al., 2002), что играет основную роль при решении пространственных задач в водном лабиринте (бассейне Морриса) (Whishaw, 2004).

В экспериментах на мышах были использованы взрослые самцы двух линий возрастом 7–10 месяцев и весом 28–32 г: 8 мышей, нокаутных по гену *Panx1* (*Panx1*^{-/-}) (Dvoriantchikova et al., 2012; Battulin et al., 2021); в качестве контроля использовали 7 мышей дикого типа *C57Bl/6j* (*Panx1*^{+/+}).

Животные содержались при естественном суточном цикле и имели свободный доступ к воде и пище. При всех манипуляциях с животными соблюдались Директива 2010/63/EU о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, и положение Института ВНД и НФ о работе с экспериментальными животными.

Поведение

Эксперименты проводили в бассейне глубиной 50 см и диаметром 150 см для крыс и 100 см для мышей, бассейн на 25 см заполняли теплой (25 ± 1 °C) водой. Для решения животным эгоцентрической задачи на платформу устанавливали темную насадку диаметром 10 см, возвышающуюся на 1 см над водой. Для решения аллоцентрической задачи использовали невидимую прозрачную платформу диаметром 10 см, расположенную на 1 см ниже уровня воды.

Для сокращения количества визуальных стимулов бассейн с двух сторон был отгорожен черными занавесками таким образом, чтобы животное могло видеть только две светлые и две темные поверхности.

В первой попытке оценивали физическое состояние животного (плавание до обучения). В следующие 3–5 попыток с видимой платформой животные обучались решению эгоцентрической задачи – нахождению платформы и восприятию ее как единственной возможности спасения: животное забиралось на платформу (реакция избавления) и в течение нескольких секунд оставалось на ней, после чего экспериментатор снимал животное с платформы. Затем животное обучали решению аллоцентрической задачи – нахождению расположенной на том же месте невидимой платформы (3–5 попыток). Неспособных к обучению животных выбраковывали. Обученных животных переносили в домашнюю клетку, где они в течение 3 ч пребывали в свободном поведении,

переходя в состояние покоя/сна, определяемое экспериментаторами визуально.

Через 7 дней после обучения животных однократно тестировали в бассейне с невидимой платформой (тест на консолидацию памяти). В отдельных случаях для оценки длительности сохранения следа памяти производили дополнительный тест с невидимой платформой через 21 день после обучения. Каждый запуск животного осуществляли с разных позиций. Заплыwy длились до 60 с, интервал между заплыwами составлял от 10 до 30 мин – для отдыха животного. Все сеансы обучения крыс записывали на веб-камеру (LG, Korea), дальнейший анализ осуществляли с помощью программы трекинга (Коршунов, 2014).

При анализе поведения мы использовали несколько критериев:

1) нахождение животным невидимой платформы в течение 60 с заплыва (в значении «да»/«нет»);

2) для оценки динамики обучения – индекс обученности (ИО) (отношение длины траектории плавания к окружности бассейна): у наивных животных ИО больше 1, а когда крыса меняет стратегию поведения на целенаправленный поиск платформы, его значение становится меньше 1 (Коршунов, 2019);

3) индекс дирекциональности (ИД) – отношение длины траектории плавания к кратчайшему расстоянию между исходным положением животного и платформой: чем этот показатель ближе к 1, тем прямолинейнее путь животного к платформе. ИД является наиболее адекватным параметром для оценки пространственного гиппокамп-зависимого поведения в аллоцентрических задачах, поскольку не зависит от физического состояния, двигательной активности и места запуска животного в бассейне, что позволяет сравнивать между собой как отдельные попытки разных животных независимо от места старта, так и усредненные данные (Коршунов, 2014, 2019; Коршунов, Узаков, 2022).

Статистический анализ

Для ненормального распределения данных мы использовали тест Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test) и Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test), различия $p < 0.05$ принимались как достоверные. При обработке данных использовали программу Statistica 10.

Операция

Животных анестезировали золетилом (Valdepharm, Франция) (35 мг/кг, внутривенно) с предварительным введением миорелаксанта (рометар, Bioveta, Чешская Республика) (01 мг/кг, внутримышечно), скальпирование проводили под дополнительной новокаиновой блокадой (1 мл 2%-ного раствора). Биполярные электроды

изготавливали из скрученной никромовой проволоки 80 мкм в эмалевой изоляции.

Биполушарное вживление электродов производили согласно координатам атласа (Paxinos, Watson, 1998): регистрирующие электроды вживляли под физиологическим контролем (по спонтанной нейронной активности) структуры гиппокампальной формации (ГФ): биполушарно в область нейронов зубчатой фасции (ЗФ) ($AP = -3.8$; $L = 2.0$; $H = 2.8$ –3.4 от кости) и в область нейронов поля CA1 дорсального гиппокампа (правое полушарие, $AP = -3.8$; $L = 2.8$; $H = 2.2$ –2.5 от поверхности мозга); стимулирующие электроды вживляли под физиологическим контролем (по вызванным ответам) биполушарно в область медиального перфорантного пути (МПП) ($AP = -8.4$; $L = 4.0$; $H = 3.0$ от кости) и в вентро-гиппокампальную комиссур (ВГК) (правое полушарие, $AP = -1.3$; $L = 1.0$; $H = 4.0$ от *bregma*). Глубину погружения стимулирующих электродов корректировали по амплитуде вызванных ответов. Для фиксации электродов использовали зуботехническую пластмассу.

Стимуляция

Через 3–4 дня после операции проводили подбор параметров стимуляции (амплитуда стимула – 400–500 мкА, длительность – 100 мкс), на следующий день животное обучали.

Сразу после обучения животное помещали в домашнюю клетку, где оно в течение 3 ч находились в свободном поведении, в том числе в состоянии покоя/сна. В течение этого времени осуществляли циклическую электростимуляцию внутригиппокампальных связей с интервалом 10 с в последовательности:

МПП_{лев} → ВГК → МПП_{пр} → ВГК → МПП_{лев} → ...

Регистрацию вызванных ответов осуществляли для физиологического контроля стимуляции. Для усиления активации ГФ использовали стимуляцию парными импульсами с межстимульным интервалом 20 мс.

Препараты

В работе использовали мембрано-проникающий хелатор кальция, 1,2-Bis(2-amino-5-fluorophenoxy)ethane- N,N,N',N' -tetraacetic acid tetrakis(acetoxyethyl) ester (BAPTA-AM) (Invitrogen, США), и ингибитор Panx1-каналов пробенецид (probenecid – ТСI, Япония); в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид (ДМСО) (димексид – ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия). Пробенецид и BAPTA-AM

предварительно растворяли в ДМСО, после чего разбавляли в изотоническом растворе до 10%-ного раствора ДМСО. Введение препаратов осуществляли внутрибрюшинно (в/б): пробенецид (25 мг/кг), ВАРТА-АМ (5 мг/кг). В качестве контроля использовали внутрибрюшинную инъекцию 10%-ного раствора ДМСО. Используемые дозы и временное соотношение в/б инъекций пробенецида и ВАРТА-АМ соответствовали таковым в экспериментах на крысах с обучением в бассейне Морриса (Tonkikh et al., 2006). Согласно данным (Saucier et al., 1996; Ouapounou et al., 1996), ДМСО не оказывает влияния на двигательную активность и способность к обучению крыс в водном лабиринте.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для проверки предположения об участии механизма ДeП в консолидации памяти во время сна мы использовали модель однодневного обучения животных решению гиппокамп-зависимой задачи нахождения невидимой платформы в бассейне Морриса.

Фармакологическое воздействие

В экспериментах на крысах в/б инъекцию проникающего хелатора кальция, ВАРТА-АМ, осуществляли на завершающей стадии обучения, когда животное демонстрировало признаки обученности; за 30–40 мин до введения ВАРТА-АМ производили в/б инъекцию пробенецида (ингибитора Panx1 и пролонгатора ВАРТА-АМ). В контроле вместо пробенецида и ВАРТА-АМ осуществляли две в/б инъекции ДМСО с дозами, эквивалентными расчетным для данного животного в пробенециде и ВАРТА-АМ соответственно. Дополнительным контролем служили эксперименты без введения препаратов.

Схема эксперимента, примеры обучения в опыте и контроле с видимой и невидимой платформами, инъекция препаратов и тестирование консолидации через 7 дней показаны на рис. 1. На верхней части представлены примеры траекторий плавания, на нижней – значения ИО при каждой попытке в опыте (а) и контроле (б). После второй инъекции препарата дополнительную попытку производили для проверки того, что

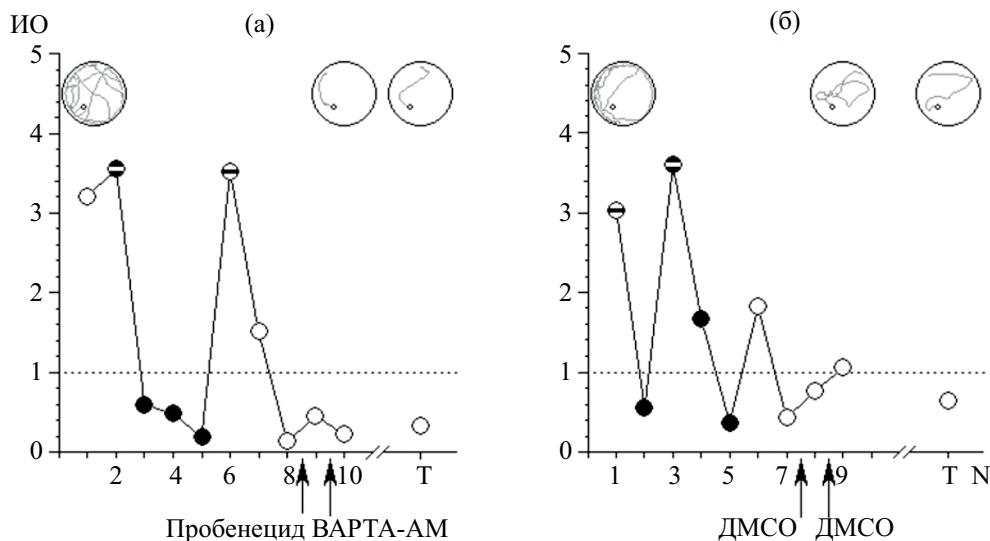


Рис. 1. Примеры динамики индивидуального обучения крыс в бассейне Морриса и тест на воспроизведение навыка (консолидацию памяти) в опыте (а) и контроле (б). По оси абсцисс – номер попытки/заплыва (N); 1 – первая попытка (тест физического состояния животного и способности плавать), последующие попытки – обучение, T – тест на долговременную память (консолидацию) через 7 дней после обучения. По оси ординат – индекс обученности (ИО). Пунктирная линия соответствует значению ИО = 1 (если значение данного индекса стабильно < 1, животное обучено). Показана динамика обучения с видимой платформой (черные кружки) и с невидимой (белые кружки). Минус в кружке означает, что в течение 60 с плавания платформа животным не была найдена, по умолчанию (отсутствие знака) – платформа была найдена. Стрелками обозначены инъекции препаратов. Наверху показаны траектории движения крыс при плавании в опыте (попытки 1, 10 и T) и контроле (попытки 1, 9 и T). Подробности в тексте. **Fig 1.** Dynamic of individual learning in Morris water maze and recall of memory in experiment (a) and control (b). N – number of trial; 1 – first trial (test for physical condition of the animal); rest trials – learning; T – memory test 7 days later. ИО – index of learning. Dotted line – ИО=1 (ИО<=1 means that the rat had learned the task). Black circle – visible platform, white one – invisible platform; “–” in the circle means that the rat didn’t find the platform in particular trial, empty circle – the animal had found the platform. Arrows – intraperitoneal injections. Trajectories of swimming are shown above: experiment (trials 1, 10, T), control (trials 1, 9, T). For more details see the text.

препарат и/или стресс от инъекции не нарушили приобретенную память.

Три этапа обучения и смены животным стратегии решения задачи отражены на рис. 1 (а). На первом этапе крыса ищет выход, плавая преимущественно вдоль края бассейна, при случайном обнаружении платформы животное не воспринимает ее как спасение и продолжает поиск выхода. На втором этапе с видимой платформой крыса меняет стратегию и использует платформу для спасения. На третьем этапе (невидимая платформа) животное меняет эгоцентрическую стратегию поиска платформы на аллоцентрическую: вначале крыса дезориентирована (попытка 6) и не находит платформу, но затем находит ее и в последующих попытках целенаправленно плывет к невидимой платформе ($IO_8 = 0.14$).

Подобная картина обучения со сменой стратегии решения задач с некоторыми вариациями была и в контроле (рис. 1 (б)).

Из 27 крыс в процессе обучения 5 были выбраны из-за плохой обучаемости, остальные составили 3 группы: опыт, контроль и без инъекции препаратов. Из 8 крыс в опыте все 8 достигли научения, из них 7 выявили длительное сохранение приобретенного навыка (консолидацию памяти); из 6 крыс в контроле все 6 достигли научения, из них 5 выявили консолидацию; из 8 крыс без инъекции препаратов все 8 достигли научения и выявили консолидацию. Таким образом, по показателю обучаемости и способности к длительному сохранению навыка (консолидации) значимых различий между животными трех групп не выявлено. На рис. 2 представлена суммарная гистограмма значений ИД трех групп крыс (опыт, контроль и без препаратов): исходные значения (наивные животные, плавание до обучения), после обучения – последняя попытка (обученные) и при тестировании консолидации через 7 дней после обучения (тест).

Попарное сравнение ИД (тесты Вилкоксона и Манна – Уитни) показало:

а) отсутствие значимых отличий при сравнении наивных крыс в парах опыт/контроль ($z = 0.00$, $p > 0.5$) и опыт / без препаратов ($z = 0.367574$, $p > 0.5$) свидетельствует о достаточной однородности животных трех групп (Манн – Уитни);

б) значимые отличия при сравнении наивные/обученные в группах: опыт ($z = 2.5205042$, $p < 0.05$), контроль ($z = 2.2013981$, $p < 0.05$), без препаратов ($z = 2.38047624$, $p < 0.05$) – свидетельствуют о том, что крысы всех трех групп достигли научения (Вилкоксон);

в) отсутствие значимых отличий при сравнении обученных крыс в группах опыт/контроль ($z = -0.580948$, $p > 0.5$) и опыт / без препаратов ($z = -0.735147$, $p > 0.5$) свидетельствует о том, что инъекция (пробенецид + ВАРТА-АМ) не оказала значимого влияния на обучение (Манн – Уитни);

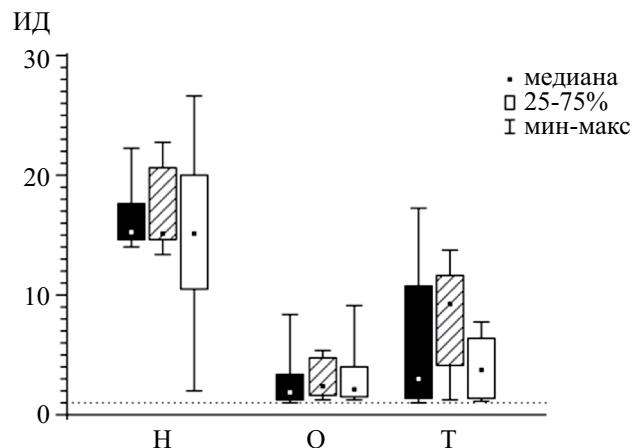


Рис. 2. Препараты (пробенецид и ВАРТА-АМ), препятствующие развитию депривационной потенциации, не оказывают значимого влияния на консолидацию памяти у крыс во время покоя/сна. ИД – индекс дирекционности. Н – наивные животные (1-я попытка); О – обученные животные (последняя попытка обучения с невидимой платформой); Т – результат тестирования с невидимой платформой через 7 дней после обучения. Темные столбцы – опыт (крысы, которым производили в/б инъекцию пробенецида и ВАРТА-АМ) ($n = 8$); заштрихованные столбцы – контроль (двойная в/б инъекция ДМСО) ($n = 6$); белые столбцы – дополнительный контроль (без инъекции препаратов) ($n = 8$). Остальные объяснения в тексте.

Fig. 2. Probenecid and BARTA-AM do not impair memory consolidation in rats during sleep. ИД – index of directionality, Н – naive animals (first trial), О – experienced animals (last trial after learning), Т – memory test 7 days later. Dark boxes – probenecid+BARTA-AM, $n = 8$; shadow boxes – control (DMSO x 2) $n = 6$; light boxes – additional control (no drugs) $n = 8$. For more details see the text.

г) значимые отличия при сравнении наивные/тест в группах: опыт ($z = 2.5205042$, $p < 0.05$), контроль ($z = 1.9917412$, $p < 0.05$), без препаратов ($z = 2.24044824$, $p < 0.05$) – свидетельствуют о консолидации памяти у крыс всех трех групп (Вилкоксон);

д) отсутствие значимых отличий при сравнении теста через 7 дней в парах опыт/контроль ($z = -0.968246$, $p > 0.5$) и опыт / без препаратов ($z = 0.210042$, $p > 0.5$) свидетельствует об отсутствии влияния препаратов на консолидацию памяти (Манн – Уитни).

Таким образом, результаты данной серии экспериментов показали, что пробенецид и ВАРТА-АМ, разными путями препятствующие развитию ДДП в экспериментах *in vitro*, не оказали значимого влияния на консолидацию гиппокамп-зависимой памяти во время покоя/сна крыс после обучения.

Генетически модифицированные животные

Исследование проводили на линии мышей, нокаутных по гену *Panx1* (опыт, $n = 8$), в качестве контроля использовали мышей дикого типа C57Bl/6j ($n = 7$). В связи с необходимостью использовать модель однодневного обучения, более мелкими размерами и худшими способностями к обучению у мышей по сравнению с крысами диаметр бассейна был уменьшен до 100 см.

Оценка двигательной активности и способности к плаванию в 1-й попытке показала, что мыши обеих групп обладали хорошей подвижностью и способностью к плаванию, кроме эпизодов «зависания» на воде (торпора). В опыте из 8 мышей торпор проявлялся у 3, в контроле из 7 мышей торпор был у 4. Торпор сам по себе не служил обязательным основанием для выбраковки животного, поскольку не влиял на индекс w/m , а лишь замедлял выполнение задачи. Мыши выбраковывали в случае, если она большую часть времени «зависала» в воде и не пыталась найти платформу.

Из 8 *Panx1*^{1/−}-мышей 1 была выбракована по причине длительного торпора и плохой обучаемости, остальные 7 достигли научения и выявили консолидацию (положительный тест), кроме того, 4 мыши были дополнительно протестированы через 21 день после обучения и обнаружили платформу. Из 7 *Panx1*^{+/+}-мышей выбракованы были две (длительный торпор и плохая обучаемость), из 5 обученных 4 выявили консолидацию.

Суммарные результаты показаны на рис. 3. Большой разброс значения ИД у *Panx1*^{-/-}-мышей при наивном плавании связан с тем, что часть из них случайно находила невидимую платформу и залезала на нее, а у *Panx1*^{+/+}-мышей это происходило реже. Случайное обнаружение животным невидимой платформы при первой попытке не обязательно приводило к ускорению процесса обучения.

Попарное сравнение ИД (тесты Вилкоксона и Манна – Уитни) показало:

а) значимые различия при сравнении мышей наивные/обученные в опыте ($z = 2.36643195$, $p < 0.05$) и контроле ($z = 2.022599697$, $p < 0.05$) свидетельствуют о способности обеих групп мышей к обучению (Вилкоксон);

б) значимые различия при сравнении мышей наивные/тест в опыте ($z = 2.02837014, p < 0.05$) и контроле ($z = 2.022599697, p < 0.05$) (Вилкоксон), а также

в) отсутствие значимых различий при сравнении мышей обученные/тест в опыте ($z = 0.67612338$, $p > 0.05$) и контроле ($z = 1.752919674$, $p > 0.05$) свидетельствуют о способности мышей обеих групп к длительному сохранению приобретенного навыка (консолидации) (Вилкоксон);

г) сравнение пар мышей в опыте/контроле: наивные ($z = -1.07143, p > 0.05$), обученные ($z = 0.785714, p > 0.05$).

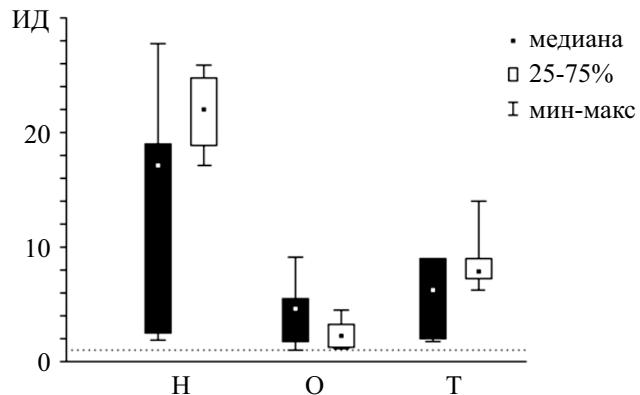


Рис. 3. Обе группы мышей (нокаутные и дикого типа) показали одинаковую способность к пространственному обучению и сохранению навыка. Значимых различий нет. На гистограмме представлены суммарные данные: темные столбцы – опыт (нокаутные мыши) ($n = 7$); белые столбцы – контроль (мыши дикого типа линии C57Bl/6J) ($n = 6$). Остальные обозначения как на рис. 2, пояснения в тексте.

Fig. 3. Both groups (knockout and wild type mice) demonstrate close results of spatial learning in Morris water maze. No significant differences were observed. Histogram shows summary results: dark boxes – experimental group (Panx1^{-/-} mice) n=7; light boxes – control group (wild type mice) n = 6. All symbols have the same meaning as they do in fig. 2. For more details see the text.

$p > 0.05$) и тест ($z = -0.642857$, $p > 0.05$) — показало, что *Panx1*^{-/-}-мыши и *Panx1*^{+/+}-мыши значимых различий в их способности к плаванию, обучению и консолидации не имеют (Манн — Уитни).

Дополнительное тестирование способности к длительному сохранению приобретенного навыка у четырех нокаутных мышей через 21 день после обучения дало положительные результаты.

Электрофизиологическое воздействие

В данной серии экспериментов в течение 3 ч покоя/сна животного после обучения применяли электрическую стимуляцию афферентов ГФ.

В предварительных экспериментах до обучения животного производили операцию по вживлению стимулирующих электродов в область МПП обоих полушарий, имеющих большое представительство в ГФ (McNaughton, 1980), и регистрирующих электродов в область ЗФ. Результаты показали большой разброс, что могло быть следствием как ложноположительного результата (индивидуальной неспособности животного к длительному сохранению приобретенного навыка), так и ложноотрицательного (активируемая область не затрагивала участающих в обучении синапсов).

Для снижения вероятности таких ошибок мы модифицировали протокол эксперимента.

На предварительном этапе производили обучение крыс в бассейне Морриса и отбирали способных к обучению и длительному сохранению приобретенного навыка. Отобранных крыс оперировали. Для расширения активируемой области ГФ дополнительно вживляли стимулирующие электроды в область ВГК и регистрирующие – в область поля *CA1* гиппокампа. После периода реабилитации крыс обучали нахождению невидимой платформы, расположенной на новом месте, после чего животное помещали в домашнюю клетку и в течение 3 ч покоя/сна производили циклическую по-переменную стимуляцию МПП_{лев} → ВГК → МПП_{пр} → ВГК → МПП_{лев}... Через 7 дней проверяли способность животных к длительному сохранению вновь приобретенного навыка (тест на консолидацию).

После предварительного отбора 3 крысы из 8 были выбракованы, остальные 5 были прооперированы и обучены находить невидимую платформу, расположенную на новом месте. Результаты обучения и теста животного в опыте сравнивали с таковыми в предварительном отборе (контроль).

На рис. 4 (а) показаны примеры ответов нейронов ЗФ и поля *CA1* гиппокампа на стимуляцию ВГК и МПП. Диапазон усредненных значений ($n = 5$) амплитуд вызванных ипси- и контраполатеральных ответов (популяционных спайков) трех структур ГФ в зависимости от расположения стимулирующих и регистрирующих электродов у 5 экспериментальных животных составил: МПП-ЗФ_{ипси} (от 0.57 ± 0.17 до 7.27 ± 0.10 мВ); МПП-ЗФ_{контр} (от 0.33 ± 0.06 до 0.64 ± 0.46 мВ); МПП-СА1 (от 0.37 ± 0.03 до 5.67 ± 1.38 мВ); ВГК-ЗФ_{ипси} (от 4.68 ± 0.61 до 5.06 ± 0.44 мВ); ВГК-ЗФ_{контр} (от 3.93 ± 0.65 до 5.72 ± 0.62 мВ); ВГК-СА1 (от 3.10 ± 0.37 до 3.54 ± 0.39 мВ).

Суммарные результаты экспериментов ($n = 5$) представлены на рис. 4 (б).

Попарное сравнение ИД (тест Вилкоксона) у животных в контроле (предварительный отбор) и опыте (переучивание + стимуляция) показало:

а) значимые отличия при сравнении наивных/обученных крыс в опыте ($z = 2.022599697, p < 0.05$) и контроле ($z = 2.022599697, p < 0.05$) свидетельствуют, что животные как в опыте, так и в контроле были обучены;

б) значимые отличия при сравнении крыс наивные/тест в опыте ($z = 2.022599697, p < 0.05$) и контроле ($z = 2.022599697, p < 0.05$) свидетельствуют о консолидации как в опыте, так и в контроле;

в) отсутствие значимых отличий при сравнении тестируемых крыс через 7 дней после обучения в опыте/контроле ($z = 1.483239651, p > 0.05$) свидетельствует, что стимуляция в период покоя/сна животного после обучения не оказывала значимого влияния на консолидацию памяти.

Таким образом, эксперименты показали, что искусственное повышение активности нейронов

ГФ во время покоя/сна крыс после обучения в одном лабиринте не оказывало значимого влияния на длительное сохранение приобретенного навыка и консолидацию гиппокамп-зависимой памяти.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования открытого нами феномена ДeП показали, что это сложный физиологический процесс, который развивается без какого-либо воздействия при состоянии длительного синаптического покоя и обеспечивается двумя независимыми механизмами с вовлечением таких клеточных структур, как митохондрии, Panx1, P2-пуринорецепторы и эндоплазматический ретикулум. В то же время роль ДeП в естественных физиологических условиях при свободном поведении животного оставалась неисследованной.

Согласно нашим представлениям, ДeП, LTD и LTP образуют единый континуум активность-зависимой синаптической пластичности, в котором LTP и ДeП являются двумя «полюсами» на оси «употребления/неупотребления» синапса (Попов, 2016), что находит отражение в их отличии (табл. 1).

Теоретически, разные пути увеличения эффективности синаптической передачи в гиппокампе могут предопределять и разное участие LTP и ДeП в механизме памяти. Если LTP принято связывать с реорганизацией синаптических связей во время обучения, то условие индукции ДeП исключает связь данного вида синаптической пластичности с обучением, но не с памятью в широком значении. Нами было высказано предположение об участии механизма ДeП в консолидации приобретенной памяти во время медленного сна, который сопровождается общей поведенческой бездеятельностью, отсутствием или значительным снижением уровня афферентации и снижением расхода энергии, что отвечает условию развития ДeП. Регистрация ДeП в естественных условиях затруднена, и в нашей модели развитие ДeП во время естественного глубокого сна животного после обучения является вероятным событием, которое не противоречит продемонстрированному нами развитию ДeП в целостном мозге крыс *in vivo* во время наркотического сна (Попов, Маркевич, 1999), появлению во время глубокого естественного сна крыс вторичных популяционных ответов в поле *CA1* гиппокампа (Зосимовский, Коршунов, 2009, 2010), повышению в ряде структур мозга уровня АТФ во время естественного и наркотического сна (Dworak et al., 2010; Dworak et al., 2011), динамика которого в течение первых 3 часов сходна с динамикой развития ДeП (Попов, Маркевич, 2001).

Для проверки гипотезы об участии механизма ДeП в консолидации гиппокамп-зависимой памяти

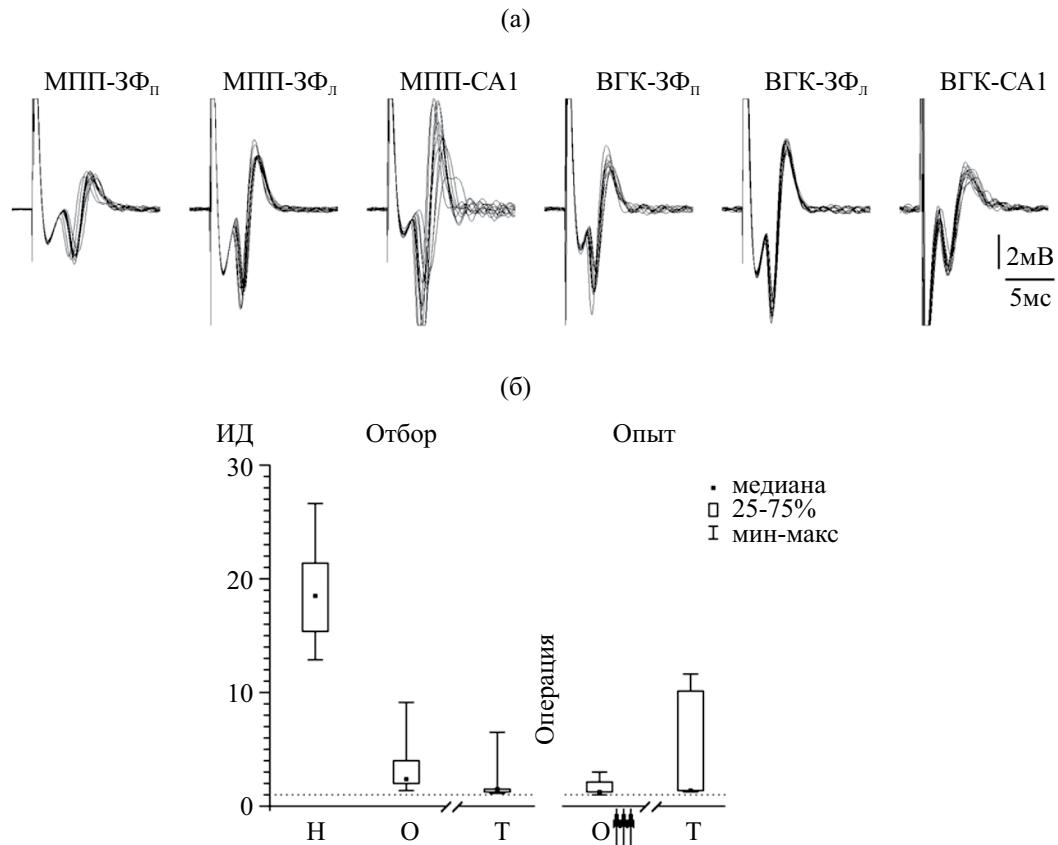


Рис. 4. Электрофизиологическое воздействие, препятствующее развитию депривационной потенциации. (а) – примеры индивидуальных вызванных ответов (популяционных спайков) гиппокампальной формации у одного животного при стимуляции (по 10 стимулов) медиального перфорантного пути (МПП) и вентрогиппокампальной комиссюры (ВГК). 3Φ_н/3Φ_л – зубчатая фасция (правое/левое полушарие); CA1 – поле CA1 гиппокампа. (б) – Стимуляция ГФ в течение 3 ч во время покоя/сна крысы после обучения (переучивания) в бассейне Морриса не оказывает значимого влияния на консолидацию гиппокамп-зависимой памяти. На гистограмме представлены суммарные данные двухэтапного эксперимента ($n = 5$). Предварительный ОТБОР животных, способных к консолидации: обучение нахождения невидимой платформы, через 7 дней тестирование. ОПЫТ: после операции (вживление стимулирующих и регистрирующих электродов) и восстановительного периода крысы обучали нахождению невидимой платформы на новом месте, после чего в течение 3 ч покоя/сна производили стимуляцию афферентных волокон ГФ (обозначено стрелками) и через 7 дней тестировали. Остальные обозначения как на рис. 2, пояснения в тексте.

Fig. 4. Electrophysiological effect that prevents the development of deprivation potentiation. (a) – examples of evoked responses (population spikes) of the hippocampal formation in the same animal during stimulation (10 stimuli) of the medial perforant path (MPP) and the ventrohippocampal commissure (VHC). DG_р/DG_л – dental gyrus (right/left hemispheres); CA1 – CA1 area of the hippocampus. (б) – Three hour electro-stimulation of hippocampal pathways in rats during sleep after spatial learning do not influence significantly on memory consolidation. Histogram illustrate summary results ($n = 5$) of two-step experiment. SELECTION – naive animals learned to find invisible platform. Memory test – 7 days later. EXPERIMENT – after surgery (electrode implantation) and recovery animals learned to find invisible platform in new position. Arrows show electro-stimulation of hippocampal pathways during rest/sleep for 3 hours. Memory test – 7 days later. All symbols have the same meaning as they do in fig. 2. For more details see the text.

мы использовали критерий антероградных изменений (Morris et al., 2003) с применением фармакологического, генетического и электрофизиологического методов, направленных разными путями препятствовать развитию ДeП, что, согласно гипотезе, должно негативно влиять на консолидацию приобретенной памяти. Использование нами однодневной модели обучения животного в бассейне

Морриса обеспечивало отсутствие периодов сна между сессиями обучения (Frick et al., 2000).

В первой серии экспериментов на крысах фармакологическая блокада ДeП с использованием проникающего хелатора кальция (ВАРТА-АМ) и блокатора Panx1-зависимого выхода АТФ (пробенецид) не оказала значимого влияния на консолидацию памяти. Дополнительный контроль

Таблица 1. Сопоставление механизмов индукции LTP (Bliss, Collingridge, 1993) и ДeП (Попов, 1994; 2016; 2020)
Table 1. Comparison between mechanisms of induction of LTP (Bliss, Collingridge, 1993) and DeP (Popov, 1994; 2016; 2020)

	LTP	ДeП
Условие индукции	Высокочастотная активация	Депривация (покой)
Процесс	Кратковременный	Длительный (циклический)
Состояние постсинапт. мембранны	Значительная деполяризация	Потенциал покоя
Посредник	Глутамат	АТФ
Источник	Пресинапт. терминал	Постсинапт. Panx1-канал
Мишень (Ca^{2+} -канал)	NMDA-рецепторы	Пуриновые P2-рецепторы

(животные без инъекций) показал отсутствие влияния стресса от инъекций на консолидацию.

Во второй серии экспериментов мы использовали нокаутных мышей с нарушением Panx1-опосредованного высвобождения АТФ. Panx1^{-/-}-мыши продемонстрировали хорошую способность к пространственному гиппокамп-зависимому обучению и длительному сохранению приобретенного навыка. Наши результаты не подтвердили ранее полученных данных, согласно которым потеря функции Panx1 у нокаутных мышей вызывает ухудшение распознавания объекта и пространственного обучения (Prochnow et al., 2012). Возможно, эти расхождения обусловлены различием использованных методик и критерии оценки обученности в нашей работе и в работе Прочнова с соавторами: реакция избавления в аллоцентрической задаче в бассейне Морриса (критерий дирекциональности) и пищевое поведение в эгоцентрической задаче с визуальной и обонятельной подсказками (временной критерий).

В исследовании (Battulin et al., 2021) было показано, что у Panx1^{-/-}-мышей по сравнению с нормой (Panx1^{+/+}) значительно увеличены двигательная активность и время бодрствования, а доля медленного сна снижена. В наших экспериментах не было отмечено разницы в скорости плавания у нокаутных и нормальных мышей: без учета торпора усредненная скорость плавания у Panx1^{-/-}-мышей ($n = 7$) и у Panx1^{+/+}-мышей ($n = 6$) составила соответственно 17.29 ± 1.3 см/с и 17.88 ± 1.81 см/с; тест Манна – Уитни: $z = 1.124857$, $p > 0.1$ (разница незначима). Кроме того, используемый нами критерий дирекциональности не зависит от физического состояния и двигательной активности животного. Снижение доли медленного сна у Panx1^{-/-}-мышей, во время которого происходит консолидация (Born, Wilhelm, 2012), могло скорее ухудшить способность к формированию долговременной памяти у нокаутных животных, чего мы не наблюдали.

Использование блокаторов и нокаутных животных предполагало нарушение развития ДeП с постсинаптическим механизмом. Стимуляция афферентных волокон ГФ как имитация естественной

афферентации у бодрствующего животного препятствует развитию в активируемых клетках обоих компонентов ДeП, что ранее было показано в контрольных экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Известно, что при надводном (видимом) положении платформы животное использует зрительное восприятие платформы, связывая ее с единственной возможностью спасения, тогда как при подводном (невидимом) ее положении животное запоминает пространственные отношения во внешней среде при участии гиппокампа (Rauchs et al., 2005). Предложенная нами модификация методики с предварительным обучением животных (отбор) и их последующим переучиванием (опыт) отвечает экспериментальному требованию решения животным гиппокамп-зависимой задачи. Эксперименты показали, что электрическая стимуляция афферентных путей ГФ в течение 3 ч покоя/сна животного после обучения не оказывала значимого влияния на консолидацию.

Теоретически, отрицательные результаты могут быть следствием методических ограничений. При в/б инъекции препаратов их концентрация в мозге со временем снижается, определить ее конечное значение в области клеток-мишней в течение 3 ч покоя/сна животного невозможно, и концентрация препаратов «в нужном месте и в нужное время» может быть недостаточной для блокировки ДeП. Использование нокаутных животных позволяет избежать данного концентрационно-временного ограничения. С другой стороны, эксперименты на нокаутных животных могут не учитывать возможности компенсации отсутствия гена в процессе взросления особи, в результате чего различие с животными дикого типа может быть сглажено (Hölscher, 1999). Электрическая стимуляция МПП и ВГК даже с учетом широкого представительства данных афферентных путей в ГФ не может гарантировать активации необходимого числа участвующих в обучении и/или консолидации синапсов. Кроме того, отрицательные результаты могут быть следствием не только методических ограничений, но и ошибочности исходных положений о развитии ДeП во время сна (это изменит трактовку, но не

вывод), о достаточности для консолидации 3 ч сна (для нокаутных животных это ограничение неактуально) и о критически важном значении сна при решении животным жизненно важной задачи спасения в воде (существуют сведения о консолидации памяти во время бодрствования (Brodt et al., 2023)).

ВЫВОДЫ

1) В рамках используемых модели и методов эксперименты не подтвердили гипотезу о возможном участии механизма депривационной потенциации в консолидации памяти во время покоя/сна животного после гиппокамп-зависимого пространственного обучения в бассейне Морриса.

2) Эксперименты показали сохранность способности мышей, нокаутных по гену *Panx1*, к пространственному обучению и длительному сохранению навыка.

3) В работе был апробирован новый подход в экспериментах с обучением животного решению гиппокамп-зависимой задачи, позволяющий произвести предварительный отбор животных с хорошими способностями как к пространственному обучению, так и к длительному сохранению приобретенных навыков.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.А. Попов – концепция и руководство работой; помощь в операциях и экспериментах, написание текста статьи. В.А. Коршунов – проведение операций и экспериментов, обработка данных и статистический анализ результатов. В.А. Попов и В.А. Коршунов – обсуждение результатов экспериментов и редактирование текста статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнялась в рамках программы исследований (регистрационный номер: 1021062411613-6-3.1.4), запланированных в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Кузиной Е.А. за помощь в статистическом анализе результатов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование выполнено в соответствии с Этическими нормами обращения с животными, принятymi Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (2010/63EU), и Рекомендациями биоэтического комитета ИВНД и НФ РАН (протокол № 3 от 10.07.2020).

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные можно запросить у авторов по указанному e-mail-адресам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 334 с.
- Дорохов В.Б., Коҗедуб Р.Г., Арсеньев Г.Н., Коҗечкин С.Н., Украинцева Ю.В., Куликов М.А., Манолов А.И., Ковальzon В.М. Влияние депривации сна на консолидацию пространственной памяти крыс после однодневного обучения в водном тесте Морриса. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. 61 (3): 322–331.
- Дорохов В.Б., Пучкова А.Н. Нейротехнологии нефармакологической терапии нарушений сна. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72(1): 55–76.
- Зосимовский В.А., Коршунов В.А. Возвращение в гиппокампальную формуацию волн возбуждения, выходящих из поля СА1, облегчается после тетанизации коллатералей Шаффера и во время сна. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2009. 59 (1): 87–97.
- Зосимовский В.А., Коршунов В.А. Волна возбуждения, возвращающаяся в гиппокамп через энторинальную кору, может реактивировать популяции «обученных» нейронов поля СА1 в периоды глубокого сна. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2010. 60 (5): 568–581.
- Кичигина В.Ф., Шубина Л.В., Попова И.Ю. Роль зубчатой извилины в осуществлении функций гиппокампа: здоровый мозг. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72 (3): 317–342.
- Ковальzon В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 239 с.
- Коршунов В.А. Метод исправления перспективных искаений при видеотрекинге животных в бассейне Морриса. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (2): 240–245.
- Коршунов В.А. Простые индексы для оценки выполнения задач в бассейне Морриса. 15-й

- Международный междисциплинарный конгресс “Нейронаука для Медицины и Психологии”. Судак, Крым, Россия, 30 мая – 10 июня 2019 г.с. 237.
- Коршунов В.А., Узаков Ш.С.** Дефицит гиппокамп-зависимого обучения не коррелирует с подавлением долговременной посттетанической потенциации при системной блокаде НМДА-рецепторов. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 72 (3): 405–420.
- Попов В.А.** Спонтанная потенциация фокальных потенциалов поля *CA1* в длительно переживающих гиппокампальных срезах крысы при отсутствии электрической стимуляции. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1994. 44 (1): 149–158.
- Попов В.А.** Пре- и постсинаптический механизмы депривационной потенциации популяционных ответов нейронов поля *CA1* гиппокампа крыс. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2016. 66 (2): 209–219.
- Попов В.А.** Участие паннексинов-1 в механизме депривационной потенциации популяционных спайков нейронов поля *CA1* гиппокампа крыс. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70 (3): 360–374.
- Попов В.А., Маркевич В.А.** Развитие медленной потенциации популяционного спайка длительно не стимулируемого входа у крыс в состоянии наркотического сна. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 1999. 49 (4): 689–693.
- Попов В.А., Маркевич В.А.** Исследование механизма развития «депривационной» потенциации популяционных ответов нейронов поля *CA1* на переживающих срезах гиппокампа. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2001. 51 (5): 598–603.
- Попов В.А., Маркевич В.А.** Ключевая роль кальция в механизме депривационной потенциации популяционных ответов нейронов поля *CA1* гиппокампа. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (1): 54–63.
- Battulin N., Kovalzon V.M., Korablev A., Serova I., Kiryukhina O.O., Pechkova M.G., Bogotskoy K.A., Tarasova O.S., Panchin Y.** Pannexin 1 Transgenic Mice: Human Diseases and Sleep-Wake Function Revision. Int. J. Mol. Sci. 2021. 22: 5269 (1–14).
- Bliss T.V.P., Collingridge G.L.** A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature. 1993. 361: 31–39.
- Bliss T.V.P., Lømo T.** Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. 1973. 232: 331–356.
- Born J., Rasch B., Gais S.** Sleep to Remember. Neurosci. 2006. 12(5): 410–424.
- Born J., Wilhelm I.** System consolidation of memory during sleep. Psychol. Res. 2012. 76: 192–203.
- Brodt S., Inostroza M., Niethard N., Born J.** Sleep-A brain-state serving systems memory consolidation. Neuron. 2023. 111(7): 1050–1075.
- Dudai Y.** The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? Annu. Rev. Psychol. 2004. 55: 51–86.
- Dvoriantchikova G., Ivanov D., Barakat D., Grinberg A., Wen R., Slepak V.Z. et al.** Genetic ablation of Pannexin1 protects retinal neurons from ischemic injury. PLoS ONE. 2012. e31991.
- Dworak M., McCarley R. W., Kim T., Kalinchuk A.V., Basheer R.** Sleep and Brain Energy Levels: ATP Changes during Sleep. J. Neurosci. 2010. 30(26): 9007–9016.
- Dworak M., McCarley R. W., Kim T., Basheer R.** Delta-oscillations induced by ketamine increase energy levels in sleep-wake related brain regions. Neurosci. 2011. 197: 72–79.
- Frick K.M., Stillner E.T., Berger-Sweeney J.** Mice are not little rats: species differences in a one-day water maze task. NeuroReport. 2000. 11: 3461–3465.
- Goto A., Bota A., Miya K., Wang J., Tsukamoto S., Jiang X., Hirai D., Murayama M., Matsuda T., McHugh Th. J., Nagai T., Hayashi Y.** Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation. Science. 2021. 374 (6569): 857–863.
- Hölscher C.** Synaptic Plasticity and Learning and Memory: LTP and Beyond. J. Neurosci. Res. 1999. 58: 62–75.
- Lynch G.S., Dunwiddie T., Gribkoff V.** Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. Nature. 1977. 266: 737–739.
- McNaughton B.L.** Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentate. Brain Res. 1980. 199: 1–19.
- Mizuseki K., Miyawaki H.** Fast network oscillations during non-REM sleep support memory consolidation. Neurosci. Res. 2023. 189: 3–12.
- Morris R.G.M., Moser E.I., Riedel G., Martin S.J., Sandin J., Day M., O’Carroll C.** Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 2003. 358: 773–786.
- Niu Y.-P., Xiao M.-Y., Karpefors M., Wigström H.** Potentiation and depression following stimulus interruption in young rat hippocampi. NeuroRept. 1999. 10: 919–923.
- Ouanounou A., Zhang L., Tymianski M., Charlton M.P., Wallace M.C., Carlen P.L.** Accumulation and extrusion of permeant Ca^{2+} chelators in attenuation of synaptic transmission at hippocampal *CA1* neurons. Neuroscience. 1996. 75: 99–109.
- Paxinos G., Watson C.** The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Fourth edition, Acad. Press, 1998.
- Prochnow N., Abdulazim A., Kurtenbach S., Wildfester V., Dvoriantchikova G., Hanske J., Petrasch-Parwez E., Shestopalov V.I., Dermietzel R., Manahan-Vaughan D., Zoidl G.** Pannexin1 stabilizes synaptic plasticity and is needed for learning. PLoS One. 2012. 7(12): e51767 (1–10).
- Prusky G.T., Harker K.T., Douglas R.M., Whishaw I.Q.** Variation in visual acuity within pigmented, and

- between pigmented and albino rat strains. *Behav. Brain. Res.* 2002. 136(2): 339–348.
- Rauchs G., Desgranges B., Foret J., Eustache F.* The relationships between memory systems and sleep stages. *J. Sleep Res.* 2005. 14: 123–140.
- Saucier D., Hargreaves E.L., Boon F., Vanderwolf C.H., Cain D.P.* Detailed behavioral analysis of water maze acquisition under systemic NMDA or muscarinic antagonism: nonspatial pretraining eliminates spatial learning deficits. *Behav. Neurosci.* 1996. 110: 103–116.
- Scoville W.B., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1957. 20: 11–21.
- Tonkikh A., Janus Ch., El-Beheiry H., Pennefather P.S., Samoilova M., McDonald P., Ouanounou A., Carlen P.L.* Calcium chelation improves spatial learning and synaptic plasticity in aged rats. *Exp. Neurol.* 2006. 197: 291–300.
- Veech R.L., Lawson J.W.R., Cornell N.W., Krebs H.A.* Cytosolic phosphorylation potential. *J. Biol. Chem.* 1979. 254(14): 6538–6547.
- Whishaw I.Q.* Posterior neocortical (visual cortex) lesions in the rat impair matching-to-place navigation in a swimming pool: a reevaluation of cortical contributions to spatial behavior using a new assessment of spatial versus non-spatial behavior. *Behav. Brain Res.* 2004. 155 (2): 177–184.

INVESTIGATION OF THE POSSIBLE INVOLVEMENT OF THE DEPRIVATIONAL POTENTIATION MECHANISMS IN MEMORY CONSOLIDATION DURING SLEEP

V. A. Popov^{a, #}, V. A. Korshunov^{a, ##}

^aInstitution of Russian Academy of Sciences,

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

#e-mail: v-lad-i-mir@yandex.ru

##e-mail: vkorshunov@ihna.ru

We examine the hypothesis of the possible role of deprivational potentiation in memory consolidation during rest/sleep after one day learning in Morris water maze. We used pharmacologic, genetic and neurophysiologic factors which prevent deprivational potentiation. Seven days after learning we tested memory. Our experiments do not confirm the hypothesis that deprivational potentiation is involved in memory consolidation. Also we found that Pannexin1 knockout mice can learn both egocentric and allocentric spatial tasks in Morris water maze.

Keywords: rats, knockout mice, hippocampus, pannexin 1, deprivational potentiation, spatial learning, memory consolidation, BAPTA-AM, probenecid, electrostimulation