

УДК 612.821

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И РЕКОНСОЛИДАЦИЯ ПАМЯТИ

© 2022 г. Г. А. Григорьян\*

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 20.02.2022 г.

После доработки 23.02.2022 г.

Принята к публикации 25.02.2022 г.

В настоящем обзоре приводятся данные о связи нейровоспаления и реконсолидации памяти. В первой части обзора дается общая характеристика феномена реконсолидации и использование фазы дестабилизации памяти для последующей ее модификации с целью стирания негативной памяти. Описывается роль иммунной системы (микроглии и астроцитов) в формировании нейровоспалительного процесса и участие провоспалительных агентов в заболеваниях, связанных с когнитивными расстройствами (болезни Альцгеймера и Паркинсона). В следующем разделе рассматриваются влияния нейровоспаления на поведенческие проявления реконсолидации негативной памяти, молекулярно-клеточные механизмы и вовлеченные сигнальные пути ее ослабления под влиянием провоспалительных цитокинов. Описывается также модулирующее влияние нейровоспаления на реконсолидацию позитивной памяти (связанной с приемом наркотиков) на моделях самовведения наркотических веществ и условной реакции предпочтения места с сопутствующими молекулярно-клеточными механизмами и вовлеченными структурами, ассоциированными с подкрепляющими свойствами наркотиков.

*Ключевые слова:* нейровоспаление, реконсолидация памяти, условнорефлекторная реакция страха, провоспалительные цитокины, микроглия, кокаин, внутриклеточный сигналинг, самовведение веществ, условнорефлекторное предпочтение места

DOI: 10.31857/S1027813322020078

Память является уникальным творением природы. Она является фундаментальной основой обучения животных и человека, без нее невозможно адаптироваться в сложном и быстро изменяющемся мире. В памяти хранится история всей нашей жизни. С утратой памяти теряется осознание собственной индивидуальности, своего биологического и социального эго. Много лет назад мы [1–4] разработали общенейробиологическую концепцию организации поведения, центральным звеном которой является аппарат памяти. На нем замыкаются все основные узловые компоненты организации целостного поведенческого акта, без слаженной работы которых невозможно нормальное функционирование аппарата памяти. Нарушения работы любого из этих компонентов приводят к расстройствам памяти и ее механизмов. В зависимости от места нарушения функциональной системы могут возникнуть самые разнообразные проблемы памяти. Они могут быть связаны с актуализацией и извлечением следов (энграмм) памяти, с осуществлением двигательных программ, приводящих к соответствующим

движениям, которые заканчиваются подкреплением, или с проблемами закрепления (консолидации) в памяти тех биологически важных событий и двигательных актов, которые приводят к получению подкрепления. В частности, при болезни Альцгеймера первичные нарушения происходят в центральном аппарате памяти, при болезни Паркинсона страдают, прежде всего, реализация двигательных программ (через участие дофаминовых D1 рецепторов) и консолидация памяти (через участие D2 рецепторов), а при большой депрессии, которую сегодня многие также относят к нейродегенеративным заболеваниям, через “поломки” практически во всех звеньях целостного поведенческого акта, включая его центральный аппарат [4]. Вмешательства в механизмы памяти с помощью разных приемов не всегда направлены на ее усиление и улучшение. Бывают случаи, когда память необходимо, наоборот, сильно ослабить или даже полностью стереть. Такие действия особенно востребованы при посттравматическом синдроме, который остается на длительное время (иногда навсегда) при очень сильном травмирующем событии в любом возрасте индивидуума, но особенно пережитом в раннем детстве. Память о таком событии продолжает вызывать у субъекта страх и пережи-

\* Адресат для корреспонденции: 117865 Россия, Москва, ул. Бултерова, д. 5а; тел.: 334- 70-00; e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com.

вания, которые мешают нормально жить и работать. Поэтому важной задачей для исследователей является изучение механизмов и путей “стирания” негативной памяти для восстановления нормальной личной и социальной жизни человека.

### РЕКОНСОЛИДАЦИЯ ПАМЯТИ

Долгое время считалось, что формирование памяти проходит две стадии. Вначале фаза краткосрочной памяти (до нескольких часов), которая является лабильной и подвержена разным естественным и искусственным воздействиям в виде охлаждения, гипоксии, мозговой травмы, электрошока, нового обучения, блокады белкового синтеза, нарушения экспрессии и функции специфических белков и т.д. Затем наступает фаза долгосрочной памяти (через 24 ч и более), во время которой память стабилизируется и не меняется при воздействиях на нее [5, 6]. Однако подобная точка зрения за последние годы подверглась существенным сомнениям. Начало этим сомнениям положили работы лаборатории Льюиса [7, 8], которые показали, что консолидированная память может снова принимать лабильную (дестабилизация памяти) форму, если спустя некоторое время после ее формирования и стабилизации применить условный раздражитель или контекст. Этот факт впоследствии получил название “реконсолидация” памяти [5, 9, 10]. Изолированное применение условного раздражителя на фоне хорошо консолидированной памяти является, по сути, реактивацией или извлечением следов сохраненной памяти, а сам условный раздражитель напоминанием (*reminder*). В качестве напоминания могут быть использованы также контекст (окружающая обстановка) и безусловный раздражитель. Напоминание с помощью сигнального раздражителя более эффективно при использовании небольших интервалов между обучением и тестированием сохранности навыка, тогда как контекст оказывается более эффективным при больших интервалах до начала тестирования [11]. Важную роль играет также срок давности памяти. Например, в модели пассивного избегания (*inhibitory avoidance*) память 2-х и 7-и дневной давности с момента формирования легче подвергается дестабилизации и повторной реконсолидации, чем 2-х недельная и одномесячная память [12]. Для проявления феномена реконсолидации важную роль играет время лабильной фазы в период реактивации памяти, которую иначе называют еще временным окном реконсолидации. Лабильный период является предметом пристального внимания исследователей и объектом для различных вмешательств с целью модификации или полного стирания “негативной” памяти. В частности, в лаборатории П. Балабана было показано, что введение блокатора синтеза белка, анизомицина блокирует у улиток контексту-

альную память об электрокожном раздражении, если он вводится сразу после напоминания [13, 14]. В опытах А. Винарской и др., [15] было обнаружено, что для дестабилизации (лабилизации) обстановочной памяти крыс необходим оксид азота. В другой работе из той же лаборатории [16] авторы наблюдали восстановление контекстуальной памяти у улиток после введения предшественника серотонина, 5-оксигидротриптофана (5-НТР), если память была предварительно ослаблена введением анизомицина или специфического ингибитора протеин-киназы М $\zeta$  (ZIP). Границы временного окна определяются так называемыми “пограничными условиями” (*boundary conditions*), вне которых память реконсолидировать не удастся. Важное место среди этих условий занимают прочность выработанного навыка, условия и особенности реактивации, срок давности памяти с момента ее формирования и другие факторы [17]. Чем раньше была сформирована память, тем слабее она подвергается дестабилизации и реконсолидации. В случае реактивации условный раздражитель или контекст могут приводить к двум разным состояниям памяти в зависимости от количества неподкрепляемых применений – либо к процессу реконсолидации при одном–двух применениях условного раздражителя, либо к угашению обученного навыка при множестве их применений (более 4 раз) [17–19]. М. Монфил и соавт. [20] показали, что если до начала угашения давать всего одну пробу без подкрепления (дестабилизация памяти), то память о страхе быстро нивелируется, в отличие от процедуры чистого угашения. Помимо угашения существуют и другие способы, влияющие на состояние памяти во время реконсолидации, и не только ослабляющие, но и усиливающие оригинальную память. Например, Дж. Хобрич и соавт. [21] показали, что если в процессе реактивации аверсивной памяти применять эмоциональные позитивные стимулы, то реконсолидация способствует сохранению памяти страха с меньшим уровнем аверсии благодаря инкорпорации в нее позитивной информации. Аналогичные данные были получены другими авторами [22], которые показали, что потребление раствора сахарозы в стадии реактивации условнорефлекторной реакции страха, приводит к ослаблению страха в результате реконсолидации и обновления старой памяти. Ослабление реализуется через GluN2B-содержащие NMDA рецепторы в базолатеральной миндалине, поскольку блокада этих рецепторов снимает облегчающий эффект приема сахарозы. Но даже применение нового нейтрального раздражителя во время дестабилизации позитивной памяти облегчает процесс ее реконсолидации [23]. То же происходит в результате инкорпорации независимого обучения в Т-образном лабиринте на процесс реконсолидации новой пространственной памяти в другой обстановке [24]. Надо отметить,

что реконсолидация памяти хорошо проявляется при обучении, основанном на отрицательных событиях. Например, в случае выработки условно-рефлекторной реакции страха [9, 10, 25, 26], условной вкусовой аверсии [27] или реакции пассивного избегания (inhibitory avoidance) [28]. Во всех этих случаях для выработки условной связи достаточно всего лишь одного сочетания. В отличие от этого, обучение, основанное на положительном подкреплении, если оно связано не с искусственными (наркотические вещества), а с естественными подкрепляющими раздражителями, требует не одного, а большого числа сочетаний. Поэтому реактивировать и дестабилизировать память о положительных событиях оказывается совсем не просто. Для этой цели в основном применяют павловские классические условные рефлексы, в которых доминирующую роль играют не прямые, а обратные условные связи от подкрепляющего раздражителя к сигнальному стимулу (autoshaping, conditioned reinforcement, sign tracking, instrumental transfer и др.). Что касается реконсолидации памяти в инструментальном поведении, то этот вопрос на сегодняшний день вызывает много споров и неоднозначных толкований. Ряд авторов считает, что память в инструментальном поведении вообще не подвергается реконсолидации [29, 30]. В частности, в опытах П. Хернандеса и А. Келли [30] было обнаружено, что ингибиторы синтеза белка в прилежащем ядре не влияют на процесс реконсолидации, хотя синтез белка для первичной консолидации имеет первостепенное значение. М. Экстон-МакГинесс и соавт. [31, 32] показали, что инструментальное пищевое поведение все же может реконсолидироваться, но для этого необходимы особые условия реактивации исходной памяти. В наших собственных исследованиях пищедобывательного поведения в 8-канальном радиальном лабиринте было показано, что пространственная память может подвергаться реконсолидации [33, 34]. Это происходило в случае реактивации путем пропуска одной подкрепляемой пробы (отсутствие подкрепления в 4-х рукавах лабиринта), но не при пропуске трех проб подряд (12 неподкреплений в 4-х рукавах), или, наоборот, путем применения в период реактивации трех проб подряд с подкреплением в 4-х рукавах. Внутривнутрибрюшинное введение антагониста НМДА-рецепторов, вещества МК-801 (0.1 мг/кг), препятствовало проявлению реконсолидации памяти. Спустя 24 часа после реактивации эта группа крыс совершала столько же ошибок в лабиринте, сколько их было в фоне, и примерно столько, сколько совершали животные других групп [33]. В другой работе [34] пространственная память о пищевом инструментальном поведении в 8-канальном радиальном лабиринте у крыс подвергалась реконсолидации при реактивации с помощью одноразовой пробы без подкрепления и последующего краткого реверсивно-

го обучения. В результате реактивации существенно ухудшался исходно выработанный инструментальный навык, и формировалось новое поведение (переделка) с поиском пищи в рукавах лабиринта, которые были неподкрепляемыми при первичном обучении. Блокада НМДА-рецепторов с помощью антагониста МК-801 нарушала реконсолидацию памяти. Введение вещества сразу после одиночной пробы без подкрепления за 30 мин до начала реверсивного обучения приводило к ухудшению памяти об исходно выработанном инструментальном пищевом навыке, но в меньшей степени, чем у контрольных крыс. Оно ухудшало также формирование нового навыка (переделку оригинального обучения). Крысы, получавшие МК-801, совершали достоверно больше ошибок и затрачивали достоверно больше времени на обход подкрепляемых рукавов при переделке, чем контрольные животные.

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Хотя воспаление в целом играет положительную роль для организма, чрезмерная воспалительная реакция может привести к повреждению органов и тканей и разнообразным патологиям [35]. Нейровоспаление – это воспалительная реакция в центральной нервной системе. Основным субстратом воспалительных реакций в ЦНС являются микроглиальные клетки и астроциты. Микроглиальные клетки играют важную роль в нейрогенезе, нейрональной пластичности и регенерации. Они являются авангардом иммунной защиты организма от любых повреждений мозга, выполняя функции фагоцитоза токсических веществ и выделения цитотоксических факторов [36]. В отсутствие чужеродных агентов микроглиальные клетки находятся в состоянии “покоя” или неактивности. В этих условиях они следят за состоянием микросреды мозга, быстро улавливают сигналы повреждения и устанавливая преходящие контакты с прилегающими нейронами, включая их аксоны и синапсы. Микроглия состоит из высокодинамичных клеток, которые обеспечивают иммунный контроль и трофическую поддержку нервной системе. Они удаляют патогены и скопившиеся в результате воспаления дебри, участвуют в синаптическом гомеостазе и регуляции нейрональной пластичности [37]. В активном состоянии (при действии патогенных агентов) микроглиальные клетки существенно изменяют свой вид, принимают мобильную амeboидную форму и перемещаются к очагу повреждения [38]. Будучи длительное время активными, они высвобождают цитокины и нейротоксические агенты, которые могут в еще большей степени усугубить повреждения нервной ткани. При этом под их влиянием уменьшается выработка трофических факторов, ослабевает синаптиче-

ское ветвление, и выделяются реактивные разновидности кислорода. В результате наступает дисфункция нейронов, апоптоз, потеря синапсов и повреждение аксонов [37]. В своей обзорной работе В. Калсоларо и П. Эдисон [39] описывают два разных фенотипа микроглиальных клеток, на основе активационного паттерна: M1 или классически активируемые клетки и M2 – альтернативно активируемые клетки. Фенотип клеток M1 реагирует на липополисахариды (ЛПС) в комбинации с интерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Он вызывает массивную воспалительную реакцию с выделением провоспалительных интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и индуцируемую синтазу окиси азота (iNOS). Альтернативно активируемый фенотип клеток M2a связан с противовоспалительными интерлейкинами, IL-4 и IL-13, а фенотип M2b – с образованием иммунного комплекса с толло-подобными рецепторами (TLR) и противодействием интерлейкину IL-1 $\beta$ . Фенотип клеток M2c обеспечивает подавление провоспалительных цитокинов.

Астроциты – это специализированные глиальные клетки, обеспечивающие опорную функцию практически во всей нервной системе. Вместе с эндотелиальными клетками они образуют внешние стенки гематоэнцефалического барьера. Физиологическая роль их заключается в регуляции церебрального потока крови, поддержания синаптического гомеостаза и трофической функции. Более подробную информацию о микроглии и астроцитах, их фенотипах, активации вовлеченных рецепторов, молекул и сигнальных путей можно найти в обзорных работах последних лет [37, 38, 40–43]. А пока вкратце остановимся на некоторых нейродегенеративных заболеваниях, связанных с нарушением когнитивных функций и потерей памяти с учетом роли нейровоспаления в этих заболеваниях. Хорошо известно, что при болезни Альцгеймера в мозге происходит накопление  $\beta$ -амилоидных бляшек в результате распада предшественника  $\beta$ -амилоида (APP) до 38–43 аминокислот. Характерной для болезни Альцгеймера является также нейрофибрилярная патология, которая включает невритические бляшки, нейрофибрилярные клубки и нейропилы нити, представляющие собой скопления Тау протеина. В нормальных условиях Тау протеин стабилизирует микротрубочки, регулирует аксональный транспорт и поддерживает структуру ДНК. Но при патологическом состоянии, за счет гиперфосфорилиции Тау протеина, происходит отделение его от микротрубочек и накопление в спиральных нитях. Это, в свою очередь, ведет к нейронным повреждениям, разрушению клеточной мембраны и потере синапсов. По сравнению с увеличением числа  $\beta$ -амилоидных бляшек накопление Тау протеина вызывается позже, но оно более тесно связано с нарушением когнитивных функций у пациентов с

болезнью Альцгеймера, чем накопление  $\beta$ -амилоида. Кроме накопления  $\beta$ -амилоидных бляшек и нейрофибрилярных клубков существенную роль в развитии болезни Альцгеймера играет нейровоспаление в форме усиленной активности микроглии, которая вступает во взаимодействие с  $\beta$ -амилоидом. Возможная схема такого взаимодействия приведена в работе [37]. Суть его в следующем. Разновидности  $\beta$ -амилоида узнаются рецепторами распознавания паттернов (PRRs) на микроглие, которые активируют фагоцитарные и воспалительные пути. Усиление фагоцитарной активности позволяет микроглии интернализировать и деградировать  $\beta$ -амилоид. Одновременно происходит активация путей ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), которая ведет к выделению провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF) и формированию комплекса пириновой домен-содержащей-3 инфламмосомы (NLRP3). Активация NLRP3 инфламмосомы вызывает освобождение апоптоз-ассоциированного Speck-подобного белка (ASK), который связывается с каспазой 1. В результате формируются агрегаты ASK частиц, которые при экзоцитозе выходят за пределы микроглиальной клетки и соединяются в огромные агрегаты  $\beta$ -амилоида. Высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшей активации микроглии, нейрональным повреждениям и усилению активности  $\beta$ -секретазы (энзима, вовлеченного в продукцию патогенных разновидностей  $\beta$ -амилоида), что в еще большей степени приводит к усилению продукции  $\beta$ -амилоида [37]. Авторы обзора приводят многочисленные свидетельства (эпидемиологические, преคลินิกские и клинические наблюдения, биомаркеры, нейроимиджинговые данные и т.д.) в пользу существенной роли нейровоспаления в развитии и протекания болезни Альцгеймера. Другим нейродегенеративным заболеванием, связанным с нарушением когнитивных функций, и важной ролью в ней нейровоспаления, является болезнь Паркинсона. Заболевание связано с хронической и прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов в *pars compacta* черной субстанции [44]. Типичным проявлением болезни являются двигательные нарушения (ригидность, тремор, брадикинезия) за счет утраты функций nigrostriарного комплекса. Повреждаются также мезолимбические дофаминергические нейроны вентральной тегментальной зоны, за счет чего в основном и развиваются когнитивные расстройства. О роли нейровоспаления в патогенезе болезни Паркинсона свидетельствуют большое число данных. Это, прежде всего, биомаркеры нейровоспаления, обнаруженные в спинномозговой жидкости больных, страдающих болезнью Паркинсона (интерлейкины TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL6) [45]. У таких больных обнаружено также большое число Th 17 клеток, которые первично продуцируют интерлейкин IL-17

[46]. Посмертно у болевших людей в черной субстанции была обнаружена в большом количестве реактивная микроглия [47]. Она связана с активацией человеческого протеина большой гистосовместимости класса 2 (MHC2), который функционирует в присутствии антигенов и при нейровоспалительном сигналинге. В сыворотке больных болезнью Паркинсона была также обнаружена митохондриальная ДНК, которая представляет собой ассоциированный с повреждениями молекулярный паттерн (a damage associated molecular pattern, DAMP), запускающий провоспалительный сигналинг [48]. Болезнь Паркинсона сопровождается агрегацией  $\alpha$ -синуклеина и образованием телец Леви, содержащих  $\alpha$ -синуклеин. Азотированный  $\alpha$ -синуклеин активирует микроглию и ускоряет процесс нейродегенерации [49]. Показано, что у мышей с оверэкспрессией  $\alpha$ -синуклеина происходит усиленное высвобождение микроглией ROS, TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , COX2, iNOS [50].  $\alpha$ -синуклеин увеличивает экспрессию генов толло-подобных (TLPs) рецепторов и транскрипционных факторов, MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88), который является цитозольным адаптерным белком, и NF- $\kappa$ B [51]. Другими словами,  $\alpha$ -синуклеин может выступать в роли ассоциированного с повреждениями молекулярного паттерна (DAMP). Фибриллы  $\alpha$ -синуклеина способны активировать пириновую домен-содержащую-3 инфламмосому (NLRP3), вызывать продукцию и высвобождение IL-1 $\beta$ , распад каспазы 1, образование и высвобождение ASK частиц во внеклеточное пространство. Все это говорит о тесной молекулярной связи между агрегацией  $\alpha$ -синуклеина и нейровоспалением при болезни Паркинсона. Более подробно о рассмотренной связи с ролью LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2) гена, PRKN (Parkin), DJ-1 (PARK7) генов можно найти в недавнем обзоре [52].

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И РЕКОНСОЛИДАЦИЯ ПАМЯТИ

Перейдем теперь к более детальному описанию процессов реконсолидации памяти в условиях нейровоспаления. Надо сказать, что большинство работ по исследованию проявлений памяти в условиях нейровоспаления касаются процессов ее формирования, актуализации (реактивации) и консолидации на разных уровнях – от системных поведенческих эффектов до тонких молекулярно-клеточных преобразований. Работ по влиянию нейровоспаления на реконсолидацию памяти относительно немного. Нейровоспаление чаще всего создают с помощью модели липополисахаридной интоксикации [53–55], хотя применяют также прямое введение провоспалительных цитокинов в разные структуры мозга.

### *Влияние липополисахаридов на иммунную систему*

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) являются составным компонентом внешней части мембраны различных Грам отрицательных бактерий. Молекулы ЛПС включают доминантную липофильную зону (липид А) и ковалентно связанную гидрофильную область поли- или олигосахарида. Липид А является главным стимулятором врожденной и приобретенной иммунных систем у животных и человека. Первичными клетками-мишенями для ЛПС являются фагоциты (периферические моноциты, тканевые макрофаги и нейтрофилы), которые экспрессируют связанный с мембраной антиген CD14 (mCD14) и толл-4 рецепторы. Дендритные клетки также относят к толл-4 позитивным миелоидным клеткам. Согласно данным К. Александера и Э. Ритшеля [55] ЛПС связывающий протеин катализирует переход мономерного ЛПС из агрегатных комплексов, а иногда и прямо от Грам отрицательных бактерий, к связывающему рецептору CD14(mCD14) на поверхности фагоцитов, который в свою очередь ведет к высвобождению большого числа эндогенных медиаторов через TLR4\*MD-2 комплекс. Это – липидные медиаторы, редуцированные формы кислорода и цитокины/хемокины. Среди цитокинов и хемокинов выделяют провоспалительные и противовоспалительные протеины: фактор некроза опухоли альфа, TNF- $\alpha$ ; интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18; интерфероны альфа и бета; MIF (macrophage migration inhibitory factor); MCP-1, MCP-3 (monocyte chemoattractant protein), MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIP-2 (macrophage inflammatory protein), и фактор роста – TGF  $\beta$ . Введение ЛПС приводит к ухудшению обучения и памяти [56–60]. Характер влияния ЛПС частично совпадает с эффектами провоспалительных цитокинов, например, с влиянием IL- $\beta$  [61], а введение антагониста рецепторов IL- $\beta$  (IL-1 ra) блокирует некоторые из эффектов ЛПС [62, 63].

### *Влияние нейровоспаления на процессы консолидации памяти*

Как уже отмечалось, влияние нейровоспаления на процессы консолидации памяти достаточно хорошо изучены. В частности, системное введение ЛПС ухудшает контекстуальную память об условнорефлекторной реакции страха [56, 61, 64] пространственное обучение в водном лабиринте Морриса [65], поведение избегания [57, 59], условную вкусовую аверсию [66] и т.д. В более поздних работах практически все авторы отмечали ухудшение обучения и консолидации памяти под влиянием системного введения ЛПС или прямого введения в гиппокамп и другие структуры мозга провоспалительных интерлейкинов. При этом задачей этих работ было не столько подтверждение

ухудшения обучения и памяти под влиянием нейровоспаления, сколько поиск путей и конкретных вмешательств, направленных на нейтрализацию его негативных эффектов [67–70] и др. Поскольку нашей задачей было описание влияния нейровоспаления на процессы реконсолидации (а не консолидации) памяти, то здесь мы ограничимся сказанным выше. Более полную информацию о влиянии нейровоспаления на консолидацию памяти можно найти в работах последних лет [71–76].

*Влияние нейровоспаления на проявления реконсолидации негативной памяти*

Работ о связи нейровоспаления с реконсолидацией памяти, на самом деле, очень мало, поэтому мы остановимся на них более подробно.

**Поведение.** В опытах на мышах линии C57BL/6J Д. Краньяк и соавт. [77] исследовали влияние внутрибрюшинной инъекции ЛПС (125 мкг/кг) на реконсолидацию контекстуальной памяти об условнорефлекторной реакции страха. В первый день после 90 с привыкания к обстановке камеры у мышей вырабатывали условнорефлекторную реакцию страха путем 3-х кратных электрокожных раздражений продолжительностью 2 с. Реакцию страха оценивали по интенсивности реакции замирания. Мышей разделяли на 2 группы (получавшие ЛПС и физраствор), которые на 2-й день подвергались реактивации памяти путем помещения их в ту же обстановку на 90 с без электрокожного раздражения. ЛПС и физраствор вводили сразу после окончания периода реактивации. На 3-й день у мышей проверяли реконсолидацию памяти при помещении их в ту же обстановку на 90 с. В тесте на реконсолидацию мыши, получавшие ЛПС, замирали существенно в меньшем проценте времени, чем мыши, получавшие физраствор. Надо сказать, что авторы провели эксперименты не совсем стандартным образом. Вместо 4-х групп (с введением ЛПС и физраствора, реактивированных и неактивированных) они оценивали реконсолидацию только у реактивированных ЛПС и физрастворных групп, без сравнения их с контрольными неактивированными группами животных. Но, чтобы как-то снивелировать этот промах, авторы провели контрольный эксперимент без реактивации, в котором ЛПС и физраствор вводили мышам через 24 ч после окончания обучения и еще через 24 ч оценивали у них реакцию замирания, которая оказалась примерно одинаковой по проценту проявления у обеих групп мышей. Это позволило авторам приписать существенное ослабление реакции замирания у ЛПС группы (ослабление реконсолидации) по сравнению с контрольной физрастворной группой влиянию фактора реактивации

[77]. В серии работ аргентинских авторов [78–80] вместо системного провоспалительного влияния ЛПС на реконсолидацию памяти об условнорефлектом страхе исследовалось прямое введение интерлейкина IL-1 $\beta$  в гиппокамп. Вначале исследователи [78] изучали возможность трансформации эффекта IL-1 $\beta$  на реконсолидацию памяти с помощью меланоцито-стимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH) и других меланокортинов, относящихся к семье эндогенных пептидов и реализующих свое действие через 5 различных рецепторов (M1/M5), связанных с G-протеином. Опыты проводили на крысах линии Вистар. В первый день после 3-х минутного привыкания к обстановке крысы получали 3-х кратное без сигнала электрокожное раздражение продолжительностью 2.5 с и интервалом 30 с. Через 24 ч проводили процедуру реактивации помещением животного в ту же камеру на 2 мин без электрокожного раздражения, а еще через 24 ч проводили тест на реконсолидацию памяти. Интерлейкин IL-1 $\beta$  вводили сразу, через 15 или 30 мин после процедуры реактивации. Во всех случаях введение IL-1 $\beta$  в гиппокамп вызывало ослабление реакции замирания у реактивированных животных (ухудшение реконсолидации) по сравнению с контрольными животными, которым вводился физраствор. Различий в проявлениях реакции замирания не наблюдалось при сравнении обеих групп у контрольных неактивированных животных. Ослабление реконсолидации контекстуальной памяти об условнорефлекторном страхе полностью блокировалось при внутригиппокампальном введении  $\alpha$ -MSH спустя 10 минут после введения IL-1 $\beta$  [78]. В еще одной недавней работе [81] исследовали влияние нейровоспаления, вызванного прямым введением фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) в дорсальный гиппокамп мышей, на проявление реконсолидации памяти об условнорефлекторном страхе. Вначале у мышей вырабатывали реакцию страха однократным болевым электрокожным раздражением без сигнала. Через 18 ч им вводили TNF $\alpha$  (20 нг) (контрольным животным вводили буфер, vehicle) в дорсальный гиппокамп и еще через 6 ч проводили процедуру реактивации, помещением животного в тот же контекст без электрораздражения на 3 мин. Еще две группы мышей с введением TNF- $\alpha$  и буфером реактивации не подвергались (контроль). Через 24 ч у всех мышей проводили тест на реконсолидацию памяти о выработанной реакции страха. Мыши реактивированной группы, подвергавшиеся нейровоспалению, замирали существенно меньше, чем мыши без нейровоспаления (vehicle). Т.е. у них была существенно ухудшена память о страхе (ослабление

реконсолидации). В не реактивированной группе существенных различий между группами, получавшими TNF- $\alpha$  и vehicle, не наблюдалось [81]. Интересно, что авторы исследовали влияние нейровоспаления, вызванного введением TNF $\alpha$  в дорсальный гиппокамп, на реконсолидацию памяти не только на модели условнорефлекторного страха, но и с помощью анализа пространственной памяти в водном лабиринте Морриса. Для этого они вначале обучали мышей находить скрытую под водой платформу в течение двух дней, давая им по 6 проб в день. Затем спустя 24 ч проводили пробу с удаленной из бассейна платформой, которая вызывала реактивацию (напоминание) навыка нахождения платформы. За 6 ч до проведения этой тестовой пробы мышам вводили TNF- $\alpha$  или vehicle (контроль). Через 24 ч после первой пробы с удаленной из бассейна платформы проводили вторую пробу для выяснения эффектов реактивации и нейровоспаления (введение TNF $\alpha$ ) на реконсолидацию памяти. Оказалось, что у реактивированной группы с TNF- $\alpha$  существенно уменьшилось время проведения мышами в квадранте расположения платформы (ослабление реконсолидации памяти) по сравнению с группой, которой вводили vehicle [81]. Недавно Х. Шу и соавт. [82] показали, что ЛПС вызывает ухудшение реконсолидации памяти о страхе также на другой модели – пассивного избегания (step-through). В опытах на крысах они использовали светло-темную камеру, в которой при переходе из светлой части в темный отсек животные получали электрокожное раздражение в течение 3 секунд. Память о болевом раздражении сохранялась долгое время. Нейровоспаление, вызванное действием ЛПС у реактивированной группы, ухудшало память, в результате чего крысы забывали, что они получали ток в темном отсеке и быстрее возвращались туда по сравнению с контрольными животными. Интересно, что введение никотина в дозах 0.2–1.0 мг/кг блокировало подавляющий эффект ЛПС на память, и возвращало проявления памяти до контрольных значений.

**Молекулярно-клеточные механизмы.** И. Мачадо и соавт. [79] на модели условнорефлекторной реакции страха показали, что введение IL-1 $\beta$  в гиппокамп вызывает усиление высвобождения глутамата из синапсом дорсального гиппокампа у реактивированных групп, и не изменяет его выделение у не реактивированных групп. Т.е., другими словами, ослабление реконсолидации памяти под влиянием IL-1 $\beta$  сопровождается усилением высвобождения глутамата из гиппокампальных синапсом. Интересно, что введение  $\alpha$ -MSH после инъекции IL-1 $\beta$  у реактивированных живот-

ных блокирует усиленное высвобождение глутамата. Авторы показали, что это усиление может быть связано с уменьшением кальциевого потока в пресинаптических терминалях под влиянием IL-1 $\beta$ . Совместное введение IL-1 $\beta$  и  $\alpha$ -MSH вызвало увеличение кальциевого потока до контрольных значений. В работе было также показано, что реконсолидация памяти уменьшает фосфорилизацию ERK2 (extracellular signal-regulated kinase). Уровень p-ERK2 у животных, которым вводили интерлейкин IL-1 $\beta$ , был значительно ниже, чем у контрольных животных спустя 30 мин после реактивации. Инъекции  $\alpha$ -MSH в гиппокамп после введения IL-1 $\beta$  вызывали увеличение уровня p-ERK2, препятствуя эффектам IL-1 $\beta$  и восстанавливая уровни киназы до контрольных значений. У животных, которым вводили IL-1 $\beta$ , наблюдалось также ослабление экспрессии zif268 (zink finger protein 268, транскрипционный фактор, принимающий участие в регуляции памяти и синаптической активности) через 60 мин. У контрольной группы экспрессия zif268 в дорсальном гиппокампе усиливалась через 30 мин и продолжалась до 1 ч после реактивации. Введение  $\alpha$ -MSH в гиппокамп усиливало экспрессию zif268 у животных, получавших IL-1 $\beta$ , до уровня контрольных значений [79]. В более поздней работе И. Мачадо и соавт. [80] обнаружили влияние внутригиппокампальной инъекции IL-1 $\beta$  на фосфорилизацию субъединицы GluA1 AMPA рецепторов, поверхностной и общей экспрессии во время реконсолидации контекстуальной памяти об условнорефлекторном страхе. Было показано, что при реконсолидации памяти происходит усиление фосфорилизации GluA1 на серине 845 [83] и серине 831 во время фазы реактивации [84] и изменение в поверхностной экспрессии субъединицы AMPA рецепторов [85]. Было обнаружено [80], что интерлейкин IL-1 $\beta$  уменьшает фосфорилизацию этой субъединицы на серине 831 и серине 845 через 60 мин (но не раньше) после реактивации условнорефлекторного страха. Введение IL-1 $\beta$  уменьшало поверхностную и общую экспрессию GluA1 субъединицы. Введение  $\alpha$ -MSH препятствовало проявлению эффекта IL-1 $\beta$  на GluA1 фосфорилизацию серина 845, но не серина 831. Эти результаты свидетельствуют о том, что IL-1 $\beta$  через регуляцию GluA1 субъединицы играет важную роль в модуляции функции AMPA рецепторов и синаптической пластичности в мозге. В уже упомянутой выше работе [82] было обнаружено, что введение ЛПС за 4 часа до реактивации памяти на 9-й день после обучения реакции пассивного избегания существенно уменьшает экспрессию CREB-регулируемой транскрипции соактиватора 1 (CRTC1) и активность AMP-ак-

тивируемой протеин киназы (АМРК) в гиппокампе. Введение никотина или активирование АМРК с помощью интрацеребровентрикулярной инфузии метформина уменьшало нейровоспалительное влияние ЛПС и его ослабляющие эффекты на реконсолидацию памяти о страхе, как и экспрессию CRTCL. Б. Шольц и соавт. [86] выявили отличительные особенности генных регуляторных сетей в CA1 гиппокампа, связанных с угашением и реконсолидацией памяти об условнорефлекторном страхе. Они обнаружили существенное различие в активности иммунно-реактивных генов, регулируемых разными условиями реактивации (напоминания). При коротком напоминании (2 мин), ведущим к реконсолидации памяти, доминировали гены, связанные с провоспалительными реакциями, такие как IL-1 $\beta$ , IL-6, хемокины, лиганды бета-хемокиновых рецепторов и гены семейства TNF. При длительном напоминании (10 мин), ведущим к угашению реакции страха, преобладали иммунно-ассоциированные гены, связанные с TGF $\beta$  (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета, относится к цитокинам и контролирует пролиферацию и дифференцировку клеток), PDGF (platelet-derived growth factor, регулирует рост и деление клеток) и семейством TNF. В литературе накопилось много фактов, свидетельствующих о важной роли NF- $\kappa$ B сигналинга в проявлениях обученных реакций после реактивации памяти [87–89]. В частности, В. Фуенте и соавт. [88] сообщали, что NF- $\kappa$ B требуется для реконсолидации памяти об условнорефлекторном страхе при коротком напоминании контекстом, а при более длительном пребывании в том же контексте наступает активации фосфатазы кальциневрина с сопутствующими эффектами деактивации NF- $\kappa$ B, активации транскрипционного фактора NFAT (nuclear factor of activated T-cells) и угашения обученной реакции.

**Влияние нейровоспаления на проявления реконсолидации памяти, связанной с приемом наркотиков.** Наркомания является бичом и серьезной проблемой современного общества, которая истощает и уничтожает личность и жизнь человека. Память, связанная с приемом наркотиков, очень сильная и трудно угасаемая. Но благодаря возможности перехода долгосрочной памяти в лабильную фазу и повторной консолидации, как и в случае с негативной памятью при посттравматическом синдроме, можно ее не только модифицировать и ослаблять, но и снижать тягу к повторным приемам наркотиков (relapse) после лечения.

**Модель самовведения наркотических веществ.** Одной из главных моделей исследования реконсолидации памяти о приеме наркотиков на животных

является методика самоинъекции наркотических веществ. Суть ее вкратце состоит в следующем. Животным предоставляется возможность вводить себе внутривенно кокаин с помощью инфузионного насоса в течение одного часа в день в режиме подкрепления (одно нажатие – одна инфузия 1.0 мг/кг, FR1) с интервалом между нажатиями в 10 с. В камере находятся две педали, нажатие на одну приводит к самоинъекции вещества, которое сигнализируется 10 с комбинированным (тон + свет) условным стимулом, нажатия на другую педаль ничего не вызывают. Обучение проводят 10 дней, до критерия 8 инфузий в три последовательных дня. Для реактивации навыка применяют изолированное применение условного стимула три раза с интервалом в 1 мин через день после окончания обучения. Практика показывает, что 3-х кратное применение условного стимула достаточно, чтобы вызвать реактивацию и реконсолидацию памяти, но не угашение обученной инструментальной реакции [90, 91].

**Условнорефлекторное предпочтение места (УПМ) (conditioned place preference)** является другой моделью для исследования реконсолидации позитивной памяти. Суть ее в том, что животному вводится наркотическое вещество в фазу обусловливания, а на следующий день в тесте проверяется выработка условнорефлекторной связи между введенным веществом и обстановкой. Обычно выработку условного рефлекса проводят в камере, разделенной на несколько отсеков, различающихся между собой по характеру обстановки. Животное может свободно переходить из одного отсека в другой. В первый день животное помещают в камеру для привыкания к ней. Через 4–6 ч или через сутки ему вводят наркотическое вещество и помещают в один из отсеков. В тестовой пробе измеряют время нахождения животного во всех отсеках. Условное предпочтение места означает, что животное большую часть времени проводит в том отсеке, который ассоциируется у него с получением наркотика. Оно стремится к максимальному пребыванию в этом месте, проявляя общее возбуждение и усиленную двигательную активность. Подробно о методике УПМ смотри в недавнем вышедшем обзоре [92].

**Молекулярно-клеточные механизмы.** В процессе реактивации памяти, вызванной введением кокаина, наступает период дестабилизации или лабильности, во время которого память можно ослабить разными воздействиями. Например, введением антагонистов NMDA-рецепторов,  $\beta$ -адренорецепторов, мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, ингибиторов синтеза белка, ингибиторов киназ [92–94]. Короткое повторное пребывание в кон-



тексте, связанном с самовведением кокаина, вызывает увеличение уровня кортикостерона в сыворотке крови, что предполагает участие гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы в реактивации и реконсолидации памяти, ассоциированной с наркотиками [95]. Более подробную информацию о молекулярно-клеточных механизмах реконсолидации кокаиновой памяти в моделях самовведения веществ и УПМ можно найти в обзорной работе Б. Бендера и М. Торрегросса [96]. Авторы обобщили многочисленные литературные данные об ослаблении контекстуальной и сигнальной реконсолидации памяти под влиянием разных воздействий в опытах на крысах и мышях.

**Структуры, вовлеченные в реконсолидацию памяти, ассоциированной с приемом наркотиков.** Показано, что торможение возбуждательных пирамидных нейронов в дорсальном гиппокампе после реактивации контекстуальной памяти о кокаине ослабляет реконсолидацию памяти в модели УПМ, а деметилирование ДНК посредством метилцитозиновой диоксигеназы 3 играет существенную роль в эпигенетическом контроле активности этих нейронов [97]. Кроме того, инактивация дорсального гиппокампа тетродоксином после реактивации контекстом ослабляла реконсолидацию памяти о самовведении наркотика [98]. Показано также, что подавление синтеза белка в базолатеральном ядре миндалины анизомицином приводит к угнетению реконсолидации памяти о самовведении наркотического вещества по сравнению с введением vehicle [99]. Введение анизомицина в это ядро миндалины не реактивированным животным не вызывало ослабления реконсолидации памяти. Ф. Ли и соавт. [100] обнаружили участие нейрональной (протеин киназы) циклин-зависимой киназы 5 (Cdk5) в реконсолидации сигнальной памяти о приеме кокаина в модели УПМ. Реактивация памяти без приема кокаина через день после окончания обучения (4 предьявления кокаина, 10 мг/кг в одном контексте и 4 предьявления физраствора в другом контексте) усиливала активность Cdk5 и уровни Cdk5 активатора p35 в базолатеральной, но не в центральной миндалине. В работе [94] была показана важная роль Akt/GSK3/mTORC1 сигнальных путей в прилежащем ядре, гиппокампе и префронтальной коре в реконсолидации кокаиновой контекстуальной памяти. Торможение активности GSK3 во время реактивации стирало память о реакции предпочтения места, вызванную предьявлением кокаина. Введение ингибитора митоген-активируемой протеин киназы (MEK)/ERK 1/2, U0126 билатерально в базолатеральное ядро миндалины, но не в прилежащее ядро сразу после реактивации

кокаин зависимой контекстуальной памяти существенно уменьшало реконсолидацию памяти и стремление к поиску наркотика по сравнению с введением vehicle [101]. К. Миллер и Дж. Маршалл [102] показали, что инструментальная реакция УПМ при приеме кокаина активирует ERK, CREB, Elk-1 и Fos в сердцевине прилежащего ядра, а введение ингибитора ERK, U0126 препятствует их активации. При тестировании через 24 ч или 14 дней после введения в сердцевину прилежащего ядра U0126 или другого ингибитора PD98059 предотвращало активацию ERK, CREB, Elk-1 и Fos и реконсолидацию памяти.

**Наркотики и нейровоспаление.** У людей хроническое применение кокаина приводит к увеличению в сыворотке крови уровня провоспалительного цитокина IL-6, и уменьшению уровня противовоспалительного цитокина IL-10 [103], что свидетельствует о глобальном провоспалительном эффекте кокаина. Это подтверждается усилением активности микроглии посмертно в мозге наркоманов, принимавших наркотики [104]. У людей, зависимых от кокаина и каннабиса, наблюдается увеличенное содержание в крови LPS, CRP, IL-6 и наибольшее отношение IL-6/IL-10, что говорит о высоком провоспалительном профиле [105]. Потребление кокаина вызывает прямое связывание MD2 (myeloid differentiation factor 2) домен толло-подобного рецептора 4 (TLR4) в вентральной тегментальной зоне [106, 107]. Под влиянием кокаина происходит усиление активности факторов TLR4 путей, как *in vitro*, так и *in vivo*, включая NFκB, IL-1β, IL-6, IL-12, TNFα, MAPK, IRAK1, MyD88 и TRAF6, и ослабление активности IL-10 [103, 108]. Кокаин увеличивает также провоспалительные маркеры через активность TLR2 и TLR3 рецепторов [109, 110].

**Наркотики, нейровоспаление и реконсолидация памяти.** Известно, что процессы памяти тесно связаны с нейровоспалением [108, 111], которое запускается активацией рецепторов узнавания паттернов (PRRs), включая TLR4, первично экспрессируемый на микроглие [112]. Толло-подобный рецептор 4 способен узнавать кокаин как чужеродное и опасное вещество, а затем вызывать врожденную иммунную реакцию в ответ на потенциальную угрозу [106]. Блокада нейровоспалительной реакции с помощью противовоспалительных веществ у грызунов и человека ведет к успешному лечению наркомании, отказ от приема наркотиков и препятствует проявлению повторных рецидивов [113, 114]. Другими словами, противовоспалительные вещества, антагонизируя с TLR4, могут ослаблять реконсолидацию наркотической памяти и/или облегчать угашение первично-выработанной реакции употребления

наркотиков. В частности, вещество эксендин 4 (EX4), которое является агонистом рецептора глюкагоно-подобного пептида-1 (GLP-R1) и новым противовоспалительным агентом, оказывающим такое действие благодаря тормозным влияниям на мРНК экспрессию многих маркеров воспаления (TRL-2, TLR-4, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) [115], улучшает обучение и память [116, 117].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттравматический синдром после сильного негативного происшествия и неумолимая тяга к наркотикам у наркоманов связаны с очень стойкими изменениями памяти, которые очень трудно поддаются ослаблению или полному стиранию. К счастью, консолидированная память не остается вечной, а при определенных условиях (реактивация и актуализация) дестабилизируется (лабилизуется), а затем снова повторно стабилизируется (феномен реконсолидации). В эту лабильную фазу (временное окно) память можно модифицировать или даже полностью изменить в лучшую сторону путем различных поведенческих и фармакологических воздействий. В настоящем кратком обзоре мы подчеркнули важную модулирующую роль нейровоспаления и провоспалительных агентов в процессах реконсолидации памяти. Во-первых, нейровоспаление, вызванное введением бактериального липополисахарида, который является составным компонентом внешней части мембраны различных Грам отрицательных бактерий, ослабляет консолидированную память о негативном событии. Во-вторых, такое же действие оказывают цитокины, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , введенные непосредственно в гиппокамп или в желудочки мозга, на моделях условнорефлекторной реакции страха, пассивного избегания и при тестировании пространственной гиппокамп-зависимой памяти в водном лабиринте Морриса. Причем, надо помнить, что цитокины могут оказывать как тормозные, так и облегчающие эффекты на процессы памяти, которые зависят от применяемой дозы цитокинов. Первые вызываются при больших (патологических) дозах, тогда как вторые – при малых (физиологических) дозах [108, 118]. Модулирующая роль провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) в процессах памяти была продемонстрирована в большом числе экспериментов, но это касается, главным образом, формирования, консолидации и актуализации памяти (см. подробно об этом в работе [76]). Совсем мало работ о роли провоспалительных цитокинов в процессах реконсолидации памяти. Хотя процессы консолидации и реконсолидации

требуют *de novo* синтеза белков, молекулярные механизмы этих процессов внутри гиппокампальной формации разные. Так, если для консолидации контекстуальной памяти об условнорефлекторном страхе избирательно необходим нейротрофический фактор мозга (BDNF), то для реконсолидации памяти требуется транскрипционный фактор zink finger-268 (Zif-268). Этот фактор регулирует экспрессию большого числа генов, связанных с пластичностью, например таких, как Arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein). Но под влиянием ЛПС было обнаружено несоответствие между реконсолидацией памяти и экспрессией Zif-268 мРНК в гиппокампе [77], что навело авторов на предположение о том, что влияние ЛПС на реконсолидацию памяти может быть независимо от Zif-268 механизмов. Однако, в более поздней работе на мышах [79] было показано, что при прямом введении в гиппокамп цитокина IL-1 $\beta$  происходит увеличение экспрессии Zif-268 в гиппокампе. Эти расхождения с предыдущими данными объясняются использованием в двух работах разных животных (мыши и крысы), разных провоспалительных агентов (ЛПС и IL-1 $\beta$ ), разных путей введения (системно или прямо в гиппокамп), а, самое главное, разного времени после реактивации для измерения Zif-268. Кроме того, поскольку в процесс реконсолидации памяти вовлекается ряд других транскрипционных факторов, то нельзя исключить, что провоспалительные эффекты ЛПС могут реализоваться, например, через активность CREB (AMP-response element binding protein) или NF- $\kappa$ B (nuclear-factor- $\kappa$ B) в гиппокампе [77]. Действительно, было показано, что торможение NF $\kappa$ B приводит к ослаблению реконсолидации памяти, связанной со страхом [88] и условной реакции предпочтения места, вызванной морфином [119].

Нарушение функции CREB также приводило к ослаблению реконсолидации памяти [119], а CRTCs (коактиваторы CREB регулируемой транскрипции) усиливали функции CREB, а вместе с ними и реконсолидацию памяти [120].

Введение противовоспалительных агентов, в частности, (+) нолтрексона, специфического антагониста TLR4, препятствовало развитию УПМ при введении кокаина [106]. Другой противовоспалительный и антиоксидантный агент, N-ацетилцистеин (N-acetylcysteine) уменьшал влечение и интерес к кокаину, если он предъявлялся сразу после реактивации сигналом [121].

Таким образом, исследования модулирующей роли нейровоспаления в механизмах реконсолидации памяти находятся в самом начале своего пути. Пока проведено не много исследований по

поведенческим проявлениям реконсолидации при введении ЛПС и отдельных цитокинов в структуры мозга, имеющие отношение к негативной или позитивной памяти. Недостаточно изучены при этом вовлекаемые сигнальные пути и молекулярно-клеточные механизмы, хотя имеются уже первые данные о конкурентных отношениях в сигнальных путях между нейровоспалительными процессами и памятью. Остается надеяться, что в ближайшие годы связь нейровоспаления с реконсолидацией памяти получит более полное экспериментальное представительство на разных функциональных уровнях — от системных поведенческих проявлений до молекулярно-клеточных преобразований.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьян Г.А. Структурно-функциональная организация сигнальных, мотивационных и исполнительных компонентов условного рефлекса. Дис. ... докт. мед. наук. М.: ИВНД и НФ АН СССР, 1989. 309 с.
2. Григорьян Г.А. // Журн. высш. нервн. деят. 1990. Т. 40. № 4. С. 629–642.
3. Григорьян Г.А. // Журн. высш. нервн. деят. 2006. Т. 56. № 4. С. 566–570.
4. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. // Журн. высш. нервн. деят. 2015. Т. 65. № 6. С. 543–560.
5. Dudai Y. // Annu. Rev. Psychol. 2004. V. 55. P. 51–86.
6. McGaugh J.L. // Science. 2000. V. 287. № 5451. P. 248–251.
7. Lewis D.J. // Psychol. Bull. 1979. V. 86. P. 1054–1058.
8. Lewis D.J., Bregman N.J., Mahan J.J. // J. Comp. Physiol. Psychol. 1972. V. 81. № 2. P. 243–247.
9. Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E. // Nature. 2000. V. 406. P. 722–726.
10. Nader K., Schafe G.E., LeDoux J.E. // Nat. Rev. Neurosci. 2000. V. 1. № 3. P. 216–219.
11. Gisquet-Verrier P., Smith C. // Behav. Neural. Biol. 1989. V. 52. № 2. P. 152–169.
12. Milekic M.H., Alberini C.M. // Neuron. 2002. V. 36. № 3. P. 521–525.
13. Gainutdinova T.H., Tagirova R.R., Ismailova A.I., Muranova L.N., Samarova E.I., Gainutdinov K.L., Balaban P.M. // Learn. Mem. 2005. V. 12. № 6. P. 620–625.
14. Гайнутдинова Т.Х., Тагирова Р.Р., Исмаилова А.И., Муранова Л.Н., Гайнутдинов Х.Л., Балабан П.М. // Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54. С. 795–800.
15. Винарская А.Х., Зюзина А.Б., Балабан П.М. // Журн. высш. нервн. деят. 2021. Т. 71. С. 286–292.
16. Zuzina A.B., Vinarskaya A.K., Balaban P.M. // Invert. Neurosci. 2019. V. 19. № 3. P. 8.
17. Suzuki A., Josselyn S.A., Frankland P.W., Masushige S., Silva A.J., Kida S. // J. Neurosci. 2004. V. 20. P. 4787–4795.
18. Pedreira M.E., Maldonado H. // Neuron. 2003. V. 38. № 6. P. 863–869.
19. Power A.E., Berlau D.J., McGaugh J.L., Steward O. // Learn. Mem. 2006. V. 13 № 1. P. 27–34.
20. Monfils M.H., Cowansage K.K., Klann E., LeDoux J.E. // Science. 2009. V. 324. № 5929. P. 951–955.
21. Haubrich J., Crestani A.P., Cassini L.F., Santana F., Sierra R.O., Alvares Lde O., Quillfeldt J.A. // Neuropsychopharmacology. 2015. P. 40. № 2. P. 315–326.
22. Ferrer Monti R.I., Giachero M., Alfei J.M., Bueno A.M., Cuadra G., Molina V.A. // Learn. Mem. 2016. V. 23. № 9. P. 465–78.
23. Wang S.H. // Neuropharmacology. 2018. V. 141. P. 42–54.
24. Salvetti B., Morris R.G., Wang S.H. // Learn. Mem. 2014. V. 21. № 2. P. 61–72.
25. Зайченко М.И., Маркевич В.А., Григорьян Г.А. // Журн. высш. нервн. деят. 2016. Т. 66. № 2. С. 220–228.
26. Муравьева Е.В., Анохин К.В. // Журн. высш. нервн. деят. 2006. Т. 56. № 2. С. 274–281.
27. Garcia-Delatorre P., Rodriguez-Ortiz C. J., Balderas I., Bermudez-Rattoni F. // Eur. J. Neurosci. 2010. V. 32. P. 1018–1023.
28. Boccia M.M., Blake M.G., Acosta G.B., Baratti C.M. // Neuroscience. 2005. V. 135. P. 19–29.
29. Mierzejewski P., Korkosz A., Rogowski A., Korkosz I., Kostowski W., Scinska A. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. V. 33. P. 286–289.
30. Hernandez P.J., Kelley A.E. // Learn. Mem. 2004. V. 6. P. 748–754.
31. Exton-McGuinness M.T., Patton R.C., Sacco L.B., Lee J.L. // Learn. Mem. 2014. V. 21. № 9. P. 468–477.
32. Exton-McGuinness M.T., Lee J.L. // eNeuro. 2015. V. 2. № 2. P. 9–15.
33. Зайченко М.И., Григорьян Г.А., Маркевич В.А. // Журн. высш. нервн. деят. 2018. Т. 68. № 2. С. 216–222.
34. Зайченко М.И., Маркевич В.А., Григорьян Г.А. // Успехи физиол. наук 2020. V. 51. № 1. P. 87–102.
35. Lyman M., Lloyd D.G., Ji X., Vizcaychipi M.P., Ma D. // Neurosci. Res. 2014. V. 79. P. 1–12.
36. Morales I., Guzmán-Martínez L., Cerda-Troncoso C., Farías G.A., Maccioni R.B. // Front. Cell Neurosci. 2014. V. 8. P. 112.

37. *Leng F., Edison P.* // Nat. Rev. Neurol. 2021. V. 17. № 3. P. 157–172.
38. *Hanisch U.K., Kettenmann H.* // Nat. Neurosci. 2007. V. 10. № 11. P. 1387–1394.
39. *Calsolaro V., Edison P.* // Alzheimers Dement. 2016. V. 12. № 6. P. 719–732.
40. *Cornell J., Salinas S., Huang H.Y., Zhou M.* // Neural Regen. Res. 2022. V. 17. № 4. P. 705–716.
41. *Dhapola R., Hota S.S., Sarma P., Bhattacharyya A., Medhi B., Reddy D.H.* // Inflammopharmacology. 2021. V. 29. № 6. P. 1669–1681.
42. *Regen F., Hellmann-Regen J., Costantini E., Reale M.* // Curr. Alzheimer Res. 2017. V. 14. № 11. P. 1140–1148.
43. *Stepanichev M., Dygalo N.N., Grigoryan G., Shishkina G.T., Gulyaeva N.* // Biomed. Res. Int. 2014:932757.
44. *Forno L.S.* // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1996. V. 55. № 3. P. 259–272.
45. *Dobbs R.J., Charlett A., Purkiss A.G., Dobbs S.M., Weller C., Peterson D.W.* // Acta Neurol. Scand. 1999. V. 100. P. 34–41.
46. *Sommer A., Marxreiter F., Krach F., Fadler T., Grosch J., Maroni M., Graef D., Eberhardt E., Riemenschneider M.J., Yeo G.W. et al.* // Cell Stem Cell. 2018. V. 23. P. 123–131.e6
47. *McGeer P.L., Itagaki S., Boyes B.E., McGeer E.G.* // Neurology. 1988. V. 38. P. 1285–1291.
48. *Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J.* // Nature. 2010. V. 464. P. 104–107.
49. *Reynolds A.D., Stone D.K., Mosley R.L., Gendelman H.E.* // J. Immunol. 2009. V. 182. P. 4137–4149.
50. *Watson M.B., Richter F., Lee S.K., Gabby L., Wu J., Masliah E., Effros R.B., Chesselet M.-F.* // Exp. Neurol. 2012. V. 237. P. 318–334.
51. *Daniele S.G., Béraud D., Davenport C., Cheng K., Yin H., Maguire-Zeiss K.A.* // Sci. Signal. 2015. V. 8. ra45.
52. *Badanjak K., Fixemer S., Smajić S., Skupin A., Grünwald A.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 9. P. 4676.
53. *Григорьян Г.А.* // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51. № 1. С. 18–32.
54. *Batista C.R.A., Gomes G.F., Candelario-Jalil E., Fiebich B.L., de Oliveira A.C.P.* // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 9. P. 2293.
55. *Alexander C., Rietschel E.T.* // J. Endotoxin Res. 2001. V. 7. № 3. P. 167–202.
56. *Pugh C.R., Kumagawa K., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F., Rudy J.W.* // Brain Behav. Immun. 1998. V. 12. P. 212–229.
57. *Sparkman N.L., Kohman R.A., Garcia A.K., Boehm G.W.* // Physiol. Behav. 2005. V. 85. P. 278–288
58. *Thomson L.M., Sutherland R.J.* // Brain Res. Bull. 2005. V. 67. P. 24–29
59. *Tarr A.J., McLinden K.A., Kranjac D., Kohman R.A., Amaral W., Boehm, G.W.* // Brain Res. 2011. V. 217. P. 481–485.
60. *Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F.* // Brain Behav. Immun. 2015. V. 44. P. 159–166.
61. *Barrientos R.M., Higgins E.A., Sprunger D.B., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F.* // Behav. Brain Res. 2002. V. 134. P. 291–298.
62. *Bluthé R.M., Dantzer R., Kelley K.W.* // Brain Res. 1992. V. 573. P. 318–320.
63. *Abraham J., Johnson R.W.* // Brain Behav. Immun. 2009. V. 23. P. 396–401.
64. *Kranjac D., McLinden K.A., Deodati L.E., Papini M.R., Chumley M.J., Boehm G.W.* // Brain Behav. Immun. 2012. V. 26. № 1. P. 109–121.
65. *Shaw K.N., Commins S., O'Mara S.M.* // Behav. Brain Res. 2001. V. 124. P. 47–54.
66. *Cross-Mellor S.K., Foley K.A., Parker L.A., Ossenkopp K.P.* // Brain Behav. Immun. 2009. V. 23. P. 204–216.
67. *Keymoradzadeh A., Hedayati Ch. M., Abedinzade M., Gazor R., Rostampour M., Taleghani B.K.* // Behav. Brain Res. 2020. V. 394. P. 112814.
68. *Moosavi Sohroforouzani A., Shakerian S., Ghanbarzadeh M., Alaei H.* // Behav. Brain Res. 2020. V. 380. P. 112440.
69. *Zhu X., Liu J., Chen S., Xue J., Huang S., Wang Y., Chen O.* // BMC Neurosci. 2019. V. 20. № 1. P. 41.
70. *Jin Y., Peng J., Wang X., Zhang D., Wang T.* // Neurochem. Res. 2017. V. 42. № 5. P. 1299–1307.
71. *Cornell J., Salinas S., Huang H.Y., Zhou M.* // Neural Regen. Res. 2022. V. 17. № 4. P. 705–716.
72. *Bourgognon J.M., Cavanagh J.* // Brain Neurosci. Adv. 2020. V. 4. 2398212820979802.
73. *Kupferschmid B.J., Rowsey P.J., Riviera M.* // Biol. Res. Nurs. 2020. V. 22. № 1. P. 92–102.
74. *Zhao J., Bi W., Xiao S., Lan X., Cheng X., Zhang J., Lu D., Wei W., Wang Y., Li H., Fu Y., Zhu L.* // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 5790.
75. *Zakaria R., Wan Yaacob W.M., Othman Z., Long I., Ahmad A.H., Al-Rahbi B.* // Physiol. Res. 2017. V. 66. № 4. P. 553–565.
76. *Donzis E.J., Tronson N.C.* // Neurobiol. Learn. Mem. 2014. V. 115. P. 68–77.
77. *Kranjac D., McLinden K.A., Deodati L.E., Papini M.R., Chumley M.J., Boehm G.W.* // Brain Behav. Immun. 2012. V. 26. № 1. P. 109–121.
78. *Machado I., González P., Schiöth H.B., Lasaga M., Scimonelli T.N.* // Peptides. 2010. V. 31. № 11. P. 2141–2144.
79. *Machado I., Gonzalez P.V., Vilcaes A., Carniglia L., Schiöth H.B., Lasaga M., Scimonelli T.N.* // Brain Behav. Immun. 2015. V. 46. P. 137–146.

80. Machado I., Schiöth H.B., Lasaga M., Scimonelli T. // *Neuropharmacology*. 2018. V. 128. P. 314–323.
81. Takahashi S., Fukushima H., Yu Z., Tomita H., Kida S. // *Brain Behav. Immun.* 2021. V. 94. P. 79–88.
82. Shu H., Wang M., Song M., Sun Y., Shen X., Zhang J., Jin X. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 23. № 10. P. 687–699.
83. Monfils M.-H., Cowansage K.K., Klann E., LeDoux J.E. // *Science*. 2009. V. 324. P. 951–955.
84. Fukushima H., Zhang Y., Archbold G., Ishikawa R., Nader K., Kida S. // *Elife*. 2014. V. 3. e02736.
85. Lopez J., Gamache K., Schneider R., Nader K. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 6. P. 2465–2475.
86. Scholz B., Doidge A.N., Barnes P., Hall J., Wilkinson L.S., Thomas K.L. // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 5. e0153102.
87. Boccia M., Freudenthal R., Blake M., de la Fuente V., Acosta G., Baratti C., et al. // *The J. Neuroscience: the Official J. Society for Neuroscience*. 2007. V. 27. № 49. P. 13436–13445.
88. de la Fuente V., Freudenthal R., Romano A. // *The J. Neuroscience: the Official J. Society for Neuroscience*. 2011. V. 31. № 15. P. 5562–5573.
89. Lubin F.D., Sweatt J.D. // *Neuron*. 2007. V. 55. № 6. P. 942–957.
90. Rich M.T., Abbott T.B., Chung L., Gulcicek E.E., Stone K.L., Colangelo C.M., Lam T.T., Nairn A.C., Taylor J.R., Torregrossa M.M. // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 29. P. 7613–7627.
91. Torregrossa M.M., MacDonald M., Stone K.L., Lam T.T., Nairn A.C., Taylor J.R. // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2019. V. 236. № 1. P. 531–543.
92. McKendrick G., Graziane N.M. // *Front. Behav. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 582147.
93. Fan H.-Y., Cherng C.G., Yang F.-Y. et al. // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 208. P. 522–527.
94. Shi X., Miller J.S., Harper L.J. et al. // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014. V. 231. P. 3109–3118.
95. Stringfield S.J., Higginbotham J.A., Wang R. et al. // *Neuropharmacology* 2017. V. 123. P. 349–358.
96. Bender B.N., Torregrossa M.M. // *Cell Mol. Life Sci.* 2020. V. 77. № 19. P. 3745–3768.
97. Wells A.M., Xie X., Higginbotham J.A. et al. // *Neuropsychopharmacology*. 2016. V. 41. P. 675–685.
98. Ramirez D.R., Bell G.H., Lasseter H.C. et al. // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 30. P. 901–912.
99. Fuchs R.A., Bell G.H., Ramirez D.R. et al. // *Eur. J. Neurosci.* 2009. V. 30. P. 889–900.
100. Li F.-Q., Xue Y.-X., Wang J.-S. et al. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 10351–10359.
101. Wells A.M., Arguello A.A., Xie X. et al. // *Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 38. P. 753–762.
102. Miller C.A., Marshall J.F. // *Neuron*. 2005. V. 47. P. 873–884.
103. Moreira F.P., Medeiros J.R.C., Lhullier A.C., Souza, L.D. de M., Jansen K., Portela L.V., Lara D.R., da Silva R.A., Wiener C.D., Oses J.P. // *Drug Alcohol. Depend.* 2016. V. 158. P. 181–185.
104. Little K.Y., Ramssen E., Welchko R., Volberg V., Roland C.J., Cassin B. // *Psychiatry Res.* 2009. V. 168. P. 173–180.
105. Ribeiro C.B., Castro F.O.F., Dorneles G.P., de Sousa Barros J.B., Silva J.M., Tavares C., Carvalho H.R., Carlos da Cunha L., Nagib P., Hoffmann C., Peres A., Torres Romão P.R., Pfrimer I.A.H., Fonseca S.G.D. // *Cytokine*. 2021. V. 141. P. 155472.
106. Northcutt A.L., Hutchinson M.R., Wang X., Baratta M.V., Hiranita T., Cochran T.A., Pomrenze M.B., Galer E.L., Kopajtic T.A., Li C.M., Amat J., Larson G., Cooper D.C., Huang Y., O'Neill C.E., Yin H., Zahniser N.R., Katz J.L., Rice K.C., Maier S.F., Bachtell R.K., Watkins L.R. // *Psychiatry*. 2015. V. 20. P. 1525–1537.
107. Hutchinson M.R., Watkins L.R. // *Neuropharmacology*. 2014. V. 76. Pt B. 218–227.
108. Correia C., Romieu P., Olmstead M.C., Befort K. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 111. P. 69–83.
109. Liao K., Guo M., Niu F., Yang L., Callen S.E., Buch S. // *J. Neuroinflammation*. 2016. V. 13. P. 33.
110. Zhu R., Bu Q., Fu D., Shao X., Jiang L., Guo W., Chen B., Liu B., Hu Z., Tian J., Zhao Y., Cen X. // *J. Neuroinflammation*. 2018. V. 15. P. 93.
111. Bader V., Winkhofer K. F. *Semin.* // *Cell Dev. Biol.* 2020. V. 99. P. 163–171.
112. Hanamsagar R., Hanke M. L., Kielian T. // *Trends Immunol.* 2012. V. 33. P. 333–342.
113. Kohno M., Link J., Dennis L.E., McCready H., Huckans M., Hoffman W.F. et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019. V. 179. P. 34–42.
114. Ray L.A., Roche D.J., Heinzlerling K., Shoptaw S. // *Int. Rev. Neurobiol.* 2014. V. 118. P. 381–401.
115. Ajay C., Husam G., Mehul V., Ling S. C., Kelly K., Sandeep D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 97. P. 198–207.
116. Gault V.A., Hölscher C. // *Peptides*. 2018. V. 100. P. 101–107.
117. Mandal A., Prabhavalkar K.S., Bhatt L.K. // *Peptides*. 2018. V. 102. P. 16–25.
118. Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H., Renbaum P., Zalzstein Y., Ben-Hur T., Levy-Lahad E., Yirmiya R. // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. V. 32. P. 1106–1115.
119. Yang J., Yu J., Jia X., Zhu W., Zhao L., Li S., Xu C., Yang C., Wu P., Lu L. // *Behav. Brain Res.* 2011. V. 216. P. 592–596.
120. Sekeres M.J., Mercaldo V., Richards B., Sargin D., Mahadevan V., Woodin M.A., Frankland P.W., Josselyn S.A. // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 49. P. 17857–17868.
121. Nocito Echevarria M.A., Andrade Reis T., Ruffo Capatti G., Siciliano Soares V., da Silveira D.X., Fidalgo T.M. // *Psychiatry Res.* 2017. V. 251. P. 197–203.

## **Neuroinflammation and Reconsolidation of Memory**

**G. A. Grigoryan**

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

In the current review the data on relationship of neuroinflammation and reconsolidation of memory are described. At the first part of the review the common characteristics of a phenomenon of reconsolidation and the use of destabilization phase of memory for its subsequent modifications to erase a negative memory are given. The role of the immune system (microglia and astrocytes) in formation of the neuroinflammatory process and participation of the proinflammatory agents in the diseases related with cognitive disorders (Alzheimer's and Parkinson's diseases) is also described. In the next section the influence of neuroinflammation on behavioral manifestations of negative memory reconsolidation, molecular-cellular mechanisms and involved signaling pathways of its impairment under influence of the proinflammatory cytokines are considered. There was also shown the modulatory influence of neuroinflammation on reconsolidation of positive memory (related with the drug use) on the models of self-injections of drugs and a conditioned place preference with concomitant molecular-cellular mechanisms and involved structures, associated with the reinforcing properties of drugs.

*Keywords: neuroinflammation, memory reconsolidation, fear conditioning, proinflammatory cytokines, microglia, intracellular signaling, self-injection of drugs, conditioned place preference*