

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623274>

Влияние распространяющейся деполяризации, вызванной локальным повреждением миндалины, на аверсивную память у крыс

М.П. Смирнова*, И.В. Павлова, Л.В. Виноградова

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Распространяющаяся деполяризация (РД) — это волна интенсивной нейроглиальной деполяризации, являющаяся одним из компонентов острой реакции мозга на его повреждение различной природы. В ходе клинических исследований с помощью внутричерепной регистрации активности коры у пациентов с разными формами инсульта и черепно-мозговой травмы было обнаружено, что РД с высокой вероятностью возникает в коре при этих типах повреждения мозга [1]. Стоит отметить, что локальные внутримозговые инъекции препаратов экспериментальным животным или функциональные стереотаксические операции у пациентов связаны с повреждением не только коры, но и подкорковых структур мозга. Большинство исследований ограничено изучением РД в неокортексе, однако известно, что она может возникать почти во всех структурах головного мозга, хотя их уязвимость к РД может сильно отличаться [2]. Механизмы разной чувствительности глубоких структур мозга к распространяющейся депрессии исследованы крайне слабо. Недавно мы обнаружили, что РД может возникать при локальном микроповреждении миндалины, но с более низкой вероятностью, чем в неокортексе [3]. Миндалина — это структура, находящаяся в височной доле головного мозга, высоко уязвимая к повреждению и участвующая в регуляции эмоционального поведения [4]. Она играет ключевую роль в формировании аверсивной памяти и патогенезе посттравматических стрессовых расстройств. Предполагается, что она может участвовать в развитии поведенческих нарушений после повреждения мозга. У пациентов, перенёсших черепно-мозговую травму или инсульт, часто наблюдаются когнитивные нарушения, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и другие психоэмоциональные нарушения. Механизмы, лежащие в основе такого поведенческого дефицита, а также роль РД в их развитии остаются малоизученными.

В настоящем исследовании мы оценили влияние локального микроповреждения миндалины и вызванной им волны распространяющейся деполяризации на аверсивную память у крыс. Для повреждения нервной ткани мы использовали метод, который используется для локального внутримозгового введения препаратов. Для этого тонкую иглу (30 G) вводили через хронически живлённую направляющую канюлю (23 G) в миндалину. Поведение животных оценивали с использованием парадигмы классического павловского условнорефлекторного страха. Вначале у животных вырабатывали условный оборонительный рефлекс на звук. Успешность выработки рефлекса оценивали в тесте 1 через 24 часа. Билатеральное микроповреждение миндалины проводили через 1 час после теста 1. Влияние микроповреждения миндалины на поведение оценивали через 24 часа в тесте 2. Затем в течение двух последовательных дней проводили угашение условнорефлекторного страха.

У части животных билатеральное повреждение миндалины индуцировало волну РД в обоих полушариях, у других — только в одном полушарии, и у третьих волна РД не возникала. Ни повреждение, ни РД не вызывали значимых изменений условнорефлекторного страха через 24 часа (тест 2), но влияли на последующее угашение аверсивной памяти. Данный эффект зависел от того, возникла ли волна РД в ответ на повреждение или нет. Если волна РД не возникла, то угашение условнорефлекторного страха было нарушено, и животные проявляли высокий уровень замиранья на звук. Если же микроповреждение миндалины индуцировало РД, то аверсивная память успешно угасалась. Эти данные свидетельствуют о возможной роли РД в угашении аверсивной памяти.

Полученные результаты важны для понимания базовых механизмов психоэмоциональных нарушений, связанных с повреждением мозга, и для поиска эффективной терапевтической стратегии их лечения. Кроме того, полученные данные могут быть полезны при планировании и интерпретации результатов экспериментов с использованием локальных внутримозговых микроинъекций.

Ключевые слова: распространяющаяся деполяризация; миндалина; аверсивная память.

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Как цитировать:

Смирнова М.П., Павлова И.В., Виноградова Л.В. Влияние распространяющейся деполяризации, вызванной локальным повреждением миндалина, на аверсивную память у крыс // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 727–730. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623274>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00327.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lauritzen M., Strong A.J. 'Spreading depression of Leão' and its emerging relevance to acute brain injury in humans // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017. Vol. 37, N 5. P. 1553–1570. doi: 10.1177/0271678X16657092
2. Andrew R.D., Hartings J.A., Ayata C., et al. The Critical Role of Spreading Depolarizations in Early Brain Injury: Consensus and Contention // *Neurocritical Care*. 2022. Vol. 37 (Suppl 1). P. 83–101. doi: 10.1007/s12028-021-01431-w
3. Vinogradova L.V., Rysakova M.P., Pavlova I.V. Small damage of brain parenchyma reliably triggers spreading depolarization // *Neurological Research*. 2020. Vol. 42, N 1. P. 76–82. doi: 10.1080/01616412.2019.1709745
4. Gafford G., Ressler K. Mouse models of fear-related disorders: Cell-type-specific manipulations in amygdala // *Neuroscience*. 2016. Vol. 321. P. 108–120. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.019

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* М.П. Смирнова; адрес: Российская Федерация, 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5А; e-mail: rymarik@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623274>

Effects of spreading depolarization induced by amygdala micro-injury on fear memory in rats

M.P. Smirnova*, I.V. Pavlova, L.V. Vinogradova

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

ABSTRACT

Spreading depolarization (SD) is a wave of intense neuroglial depolarization that is widely recognized as a component of the acute brain response to various types of injury. Clinical studies conducted on patients with different types of stroke and traumatic brain injury which used intracranial recordings of cortical activity revealed a frequent incidence of cortical SD [1]. Site-specific intracerebral microinjections of drugs in experimental animals, or functional stereotactic surgery in patients, cause damage to both the neocortex and subcortical structures in the local area. Currently, most studies on SD are limited to the neocortex, but research shows that SD can be triggered in nearly all brain structures, albeit with varying levels of effectiveness [2]. The underlying mechanisms that render deep brain structures more vulnerable to SD remain unclear. Our recent research found that local injury to the amygdala can also lead to SD, although with a reduced likelihood compared to the neocortex [3]. The amygdala, a structure located in the temporal lobe, is highly susceptible to brain injury and plays a significant role in emotional behavior [4]. Specifically, it serves as a pivotal hub for fear memory and post-traumatic stress disorder pathogenesis. The post-injury neurobehavioral impairments are attributed to the limbic structure. Patients suffering from traumatic brain injury and stroke often exhibit cognitive dysfunction, generalized anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, and other neuropsychiatric states. The role of SD in the pathogenesis of the behavioral deficit and its underlying mechanisms are not well understood.

In this study, we examined the impact of amygdala micro-injury and associated SD on fear memory in rats. Neuronal tissue damage was induced using the standard method of intracerebral injection of substances through a thin 30 G needle inserted into a guide cannula (23 G) previously implanted in the amygdala. We used the classical Pavlovian fear conditioning paradigm to assess animal behavior. Twenty-four hours following the acquisition of fear, fear memory was evaluated during the first test. An hour after the first test, bilateral microinjury of the amygdala was performed. The influence of amygdala microinjury on aversive memory was assessed during the second test 24 hours later. Following the second test, rats underwent a two-day fear extinction process one to two days later.

We found that bilateral micro-injury to the amygdala resulted in bilateral SD, unilateral SD, or no SD. Neither the injury nor the SD induced significant changes in fear conditioning during test 2, but they did affect subsequent fear extinction. The effect depended on whether the SD was triggered by the injury. If no SD occurred, fear extinction was disrupted, and rats exhibited high levels of freezing in response to sound. However, if bilateral SD was triggered by amygdala damage, fear memory was extinguished successfully and rapidly. The results of the present study suggest a strong involvement of SD induced by amygdala micro-injury in fear memory extinction.

This information is crucial in comprehending the fundamental mechanisms behind post-traumatic stress disorder and exploring novel therapeutic approaches for treating this condition. The discoveries could be valuable in designing and interpreting experiments that involve local intracerebral microinjection.

Keywords: spreading depolarization; amygdala; fear memory.

To cite this article:

Smirnova MP, Pavlova IV, Vinogradova LV. Effects of spreading depolarization induced by amygdala micro-injury on fear memory in rats. *Genes & Cells*. 2023;18(4):727–730. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623274>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This work was supported by Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00327).

REFERENCES

1. Lauritzen M, Strong AJ. 'Spreading depression of Leão' and its emerging relevance to acute brain injury in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017;37(5):1553–1570. doi: 10.1177/0271678X16657092

Received: 15.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

2. Andrew RD, Hartings JA, Ayata C, et al. The Critical Role of Spreading Depolarizations in Early Brain Injury: Consensus and Contention. *Neurocritical Care*. 2022;37(Suppl 1):83–101. doi: 10.1007/s12028-021-01431-w
3. Vinogradova LV, Rysakova MP, Pavlova IV. Small damage of brain parenchyma reliably triggers spreading depolarization. *Neurological Research*. 2020;42(1):76–82. doi: 10.1080/01616412.2019.1709745
4. Gafford G, Ressler K. Mouse models of fear-related disorders: Cell-type-specific manipulations in amygdala. *Neuroscience*. 2016;321:108–120. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.019

AUTHORS' CONTACT INFO

* M.P. Smirnova; address: 5A Butlerov street, 117485 Moscow, Russian Federation; e-mail: rymarik@gmail.com