

УДК 612.821

РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ И НЕСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ И РЕКОНСОЛИДАЦИИ НЕГАТИВНОЙ ПАМЯТИ

© 2025 г. Г. А. Григорьян*

*ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117485 Россия

*E-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com

Поступила в редакцию: 07.05.2024 г.

После доработки: 17.09.2024 г.

Принята к публикации: 20.09.2024 г.

В настоящей работе приводится обзор литературных данных по влиянию социальных и несоциальных факторов на дестабилизацию и реконсолидацию негативной памяти. Описываются нейрофармакологические (антагонисты бета-адренорецепторов, глутаматергических NMDA-рецепторов и агонисты ГАМК-ергических рецепторов) и поведенческие влияния. Последние связаны с включением в процесс реактивации аверсивной памяти, угашения, новой обстановки, стресса, позитивной информации и других событий. Рассматриваются также молекулярно-клеточные механизмы, связанные с процессами дестабилизации и реконсолидации памяти, роль “поведенческой маркировки” и ошибки прогноза подкрепления в этих процессах и значение социальных факторов в механизмах реактивации и реконсолидации негативной памяти. Показаны механизмы передачи условной реакции страха, ее смягчения и генерализации под влиянием социального партнера. В зависимости от характера социального взаимодействия между обученными животными приводится степень их замирания (страха) в фазу реактивации и генерализации памяти с рассмотрением возможных структурно-функциональных механизмов (с помощью методов оптогенетики и экспрессии ранних генов) наблюдаемых поведенческих изменений.

Ключевые слова: Реактивация, реконсолидация, обучение, негативная память, условно-рефлекторный страх, социальное взаимодействие, социальное поведение.

DOI: 10.31857/S0301179825010044 **EDN:** VFPVXW

ВВЕДЕНИЕ

Современный мир переполнен природными и социальными катаклизмами в виде разрушительных землетрясений, пожаров, наводнений, войн и этнических конфликтов, которые оставляют тяжелые последствия в жизни каждого отдельного

Сокращения: ПТСР – синдром посттравматического стрессового расстройства; УРС – условно-рефлекторная реакция страха; УР – условный рефлекс; ЗФ – зубчатая фасция; БЛМ – базолатеральная миндалина.

Значение применяемой терминологии. Консолидация памяти – переход памяти из лабильного краткосрочного в стабильное долгосрочное состояние. Дестабилизация памяти – переход памяти из стабильного малоизменяемого состояния в лабильную фазу, подверженную изменениям. Напоминание – процедура извлечения долгосрочной памяти путем применения сигнального раздражителя и/или той же обстановки, в которой она формировалась. Реконсолидация памяти – повторная консолидация обновленной памяти в ходе ее лабильной фазы.

человека и общества в целом. Не менее актуальными являются также тяжелые эмоциональные потрясения человека, вызванные травмами личной жизни (особенно в раннем детстве), известные еще как синдром посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Память о сильно пережитом негативном событии продолжает держать человека под страхом и переживаниями, которые мешают нормально жить и работать. В этой связи важной задачей для исследователя является изучение механизмов ослабления или полного “стирания” негативной памяти для восстановления нормальной личной и социальной жизни человека.

Долгое время считалось, что формирование памяти проходит две стадии: фазу краткосрочной и долгосрочной памяти. Краткосрочная память продлжается несколько часов, она является лабильной и подвержена разным естественным и искусственным воздействиям. Такими воздействиями могут быть охлаждения, гипоксия, мозговая травма, электрошок, новое обучение, блокада

белкового синтеза, нарушение экспрессии и функции специфических белков. Затем наступает фаза долгосрочной памяти (через 24 ч и более), во время которой память стабилизируется и не меняется при воздействиях на нее [14, 47, 48]. Однако подобная точка зрения в последние годы подверглась существенным сомнениям. Начало этим сомнениям положили работы лаборатории Д. Льюиса [42, 43], которые показали, что консолидированная долгосрочная память может снова принимать лабильную форму, если спустя некоторое время после ее формирования и стабилизации применить условный раздражитель. Этот факт впоследствии получил название “реконсолидация” памяти [14, 55, 56]. 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 [21]. Для проявления реконсолидации важную

роль играет лабильная фаза в период реактивации памяти, которую иначе называют еще временным окном реконсолидации. Границы этого окна определяются так называемыми “пограничными условиями” (boundary conditions), вне которых память реконсолидировать не удастся. Важное место среди этих условий занимают степень обучения, условия реактивации, срок давности памяти с момента ее формирования и другие факторы [23, 77]. 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 выработанного навыка при множестве их применений (более 4) [62, 65, 77] (см. рис. 1).

РОЛЬ НЕСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ РЕАКТИВАЦИИ, ОБНОВЛЕНИЯ И РЕКОНСОЛИДАЦИИ НЕГАТИВНОЙ ПАМЯТИ

Существуют разные способы ослабления негативной памяти после ее формирования и консолидации. Однако сразу заметим, что некоторые

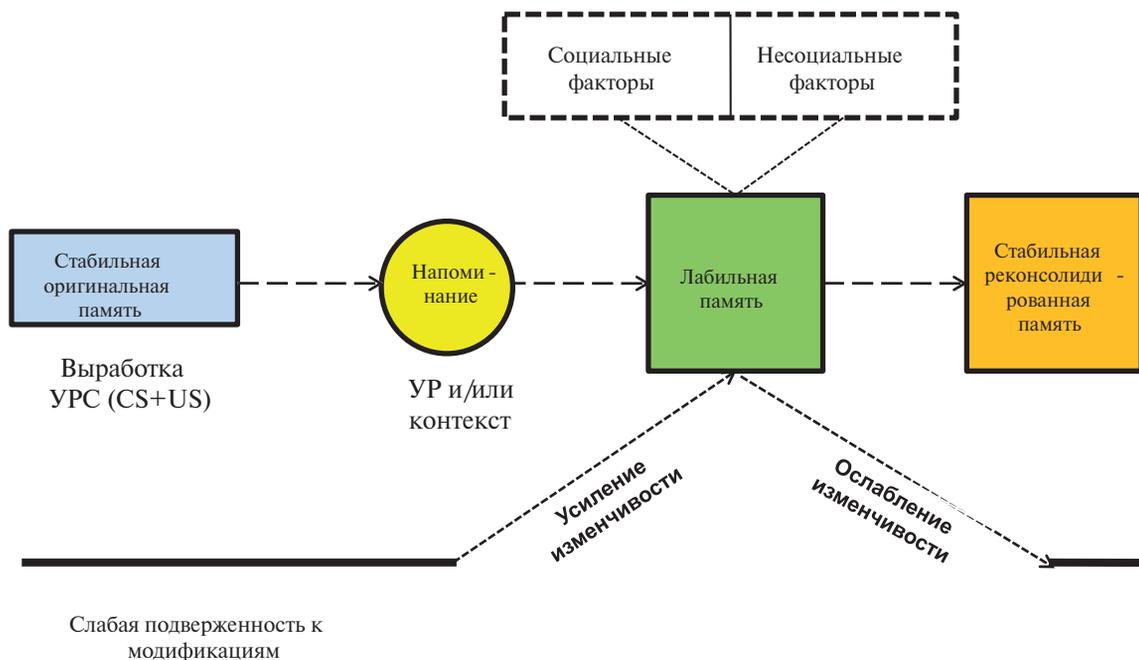


Рис. 1. Схема перехода оригинальной памяти из стабильного в лабильное состояние (зеленый квадрат) под влиянием напоминания посредством применения УР и/или контекста (желтый круг) и повторное упрочение и стабилизация обновленной памяти (реконсолидация) (коричневый квадрат). До напоминания память является малоизменчивой, после напоминания ее чувствительность к модификациям вначале (4-6 ч) возрастает, а затем по мере реконсолидации снова уменьшается (показано пунктирными линиями внизу рисунка).

способы для ее ослабления оказываются неприемлемыми для человека. Например, по этическим соображениям нельзя использовать для этой цели ингибиторы синтеза белка (анизомицин, циклогексимид и др.), которые хорошо и легко подавляют негативную память в опытах на животных. Мало подходят для этого, хотя и нередко используются в клинической практике, нейрофармакологические препараты, которые блокируют активность бета-норадренергических, глутаматергических (NMDA) и других рецепторов [8, 45, 71]. Например, антагонист бета-адренорецепторов пропранолол в 30—40% случаев встречается с резистентными формами негативной памяти, которые не поддаются лечению, а антагонист NMDA-рецепторов МК-801 ослабляет в большей степени наркозависимые формы памяти, нежели память об условно-рефлекторном страхе (УРС).

*Нейрофармакологические влияния
на реконсолидацию негативной памяти*

Антагонисты бета-адренорецепторов

Известно, что в реализации УРС активную роль играет норадренергическая система мозга [47, 59, 74, 75]. Она благоприятствует консолидации памяти, во время которой краткосрочная лабильная память переходит в стабильную долгосрочную. Увеличение норадренергической активности во время травмы усиливает память о травматическом событии [64], а блокада ее с помощью антагонистов бета-адренорецепторов сразу после травмы уменьшает риск развития посттравматического синдрома (ПТСР) [63]. Клинические наблюдения показывают, что симптомы посттравматического стресса, связанные с активностью норадренергической системы, сохраняются длительное время после травмы [44, 59, 76]. Ключевой структурой в реализации УРС является латеральное ядро миндалины. В нем происходит конвергенция информации от условного и безусловного раздражителей [40, 46, 70]. Норадреналин в латеральной миндалине играет важную роль в ходе выработки, угашения и реконсолидации УРС. Показано, что системное или прямое введение в миндалину антагониста бета-адренорецепторов пропранолола вызывает торможение реконсолидации УРС на включение звука [9—11]. Введение в миндалину агониста бета-адренорецепторов изопротеренола после реактивации хорошо консолидированной памяти, наоборот, усиливает УРС и ослабляет ее угасание спустя 48 ч [12]. Мы исследовали реконсолидацию памяти с помощью классического оборонительного рефлекса (fear conditioning) и рефлекса двустороннего избавления (two-way escape response) [3, 81]. В первом случае давалось всего одно сочетание условного и безусловного раздражителей, а во втором — сочетание этих раздражителей предъявлялись

многократно. Введение пропранолола (5.0 мг/кг) сразу после напоминания подавляло реконсолидацию памяти, что проявилось в виде существенного ослабления реакции замирания в тесте на проверку сохранения навыка (retention test). В случае реакции избавления системное введение пропранолола и физиологического раствора через 24 ч крысам, получавшим и не получавшим в том же контексте напоминания, выявило у них через сутки достоверные различия по латентному периоду реакции избавления [2, 3, 81].

В то же время рядом исследователей было показано, что блокаторы β -адренергических рецепторов угнетают процесс реконсолидации памяти не во всех случаях [8, 45, 66, 71]. В частности, введение пропранолола при реактивации негативной памяти не изменяло нейронную активность, измеряемую по числу c-Fos положительных клеток в ЗФ гиппокампа [8]. В другой работе [68] пропранолол не подавлял реконсолидацию памяти об УРС, вероятно, потому, что он действовал на фоне стабилизированной памяти. Это предположение проверялось путем исследования экспрессии постсинаптической плотности протеина Shank в БЛМ, деградация которого коррелирует с дестабилизацией (лабилизацией) памяти. Поскольку изменений в экспрессии белка Shank обнаружено не было, авторы пришли к заключению, что пропранолол не оказывал влияния потому, что реактивированная память не была дестабилизирована [68]. Не было также ухудшения реконсолидации памяти при тестировании ее в модели, которая основана на избегании животным того отдела камеры, где оно ранее получало электрокожное болевое раздражение (inhibitory avoidance) [54].

*Антагонисты глутаматергических
NMDA-рецепторов*

Антагонисты NMDA-рецепторов, типа МК-801 также способны подавлять реконсолидацию, но в основном, они влияют на позитивную, связанную с пищевым подкреплением [15, 58, 69, 80] или наркозависимую память (выработанную на приеме кокаина, амфетамина и других наркотиков). Оценку реконсолидированной памяти в этих случаях проводят на основе выработки условного предпочтения места, где вводился кокаин или другие наркотические вещества. Однако влияние антагонистов NMDA-рецепторов на реконсолидацию памяти оказывалось не всегда эффективным и зависело от модели тестирования и продолжительности реактивации памяти. Например, МК-801 блокировал реконсолидацию памяти, при введении кокаина в модели условного предпочтения места, но не влиял на нее в модели самоинъекций кокаина [6]. Неоднозначным было также действие МК-801 на реконсолидацию памяти в зависимости

от продолжительности реактивации или в случаях, когда его действию предшествовало угашение [41].

Бензодиазепины (мидазолам)

Показано, что введение бензодиазепинов (мидазолам) в фазу короткой реактивации (3–5 мин) приводило к нарушению реконсолидации памяти об УРС [7]. Причем, если время реактивации было меньше 1-й минуты, то нарушения реконсолидации не происходило, а если больше 10 минут, то у всех групп животных наблюдалось ослабление страха, что свидетельствует о развитии у них реакции угашения. Действие мидазолама на степень нарушения реконсолидации негативной памяти зависело от дозы вещества и срока давности памяти [7]. Более подробную информацию о влиянии бензодиазепинов на реконсолидацию и другие аспекты памяти можно найти в недавнем обзоре К. Каплана и Х. Хансбергер [31].

Поведенческие вмешательства в реконсолидацию негативной памяти

В последние годы усилия исследователей направлены на поиск малоинвазивных и безвредных способов вмешательства в негативную память во время ее реактивации. Так, М. Монфилс и соавт. [53] первые показали, что если до начала угашения давать всего одну пробу без подкрепления (т. е. дестабилизировать память), то УРС исчезает быстрее, чем в случае процедуры чистого угашения. Недавно похожие результаты были получены также в нашей работе [61], в которой после одной единственной пробы без подкрепления в фазу реактивации угашение УРС протекало быстрее, чем у контрольных крыс, не получавших напоминания. Разница между нашими и опытами М. Монфилс и соавт. [53] заключалась в том, что мы начинали угашение через сутки, а М. Монфилс и соавт. через 6 часов от начала реактивации. Дж. Хоубрич и соавт. [28] показали, что если в процессе реактивации аверсивной памяти применять эмоциональные позитивные стимулы, то реконсолидация способствует сохранению обновленной памяти страха с меньшим уровнем аверсии благодаря инкорпорации в нее позитивной информации. Аналогичные данные были получены Р. Феррер Монти и соавт. [18], которые обнаружили, что потребление раствора сахарозы в стадии реактивации УРС приводит к ослаблению страха в результате реконсолидации обновленной памяти. Это ослабление, по мнению авторов, реализуется через GluN2B-содержащие NMDA рецепторы в БЛМ, поскольку блокада этих рецепторов снимала облегчающий эффект приема сахарозы. Интересные результаты получили А. Ювайя и соавт. [78], которые сразу, через 60 и 90 мин после выработки у мышей УРС, подвергали их ограничительному (обездвиживание) стрессу в

течение 30 минут. Оказалось, что ограничительный стресс с 60 по 90 мин существенно уменьшал реакцию страха, но не влиял на нее при интервалах 0 и 90 мин после окончания выработки УРС. Ограничительный стресс в интервал времени с 60 по 90 мин вместе с ослаблением памяти приводил к уменьшению экспрессии BDNF mRNA и ацетилирования H3K14 в гиппокампе мышей с высоким уровнем кортикостерона [78]. С. Грелла и соавт. [22] использовали оптогенетический подход для проверки гипотезы о том, что искусственная реактивация негативной памяти, связанной с деятельностью нейронов дорзального отдела 3Ф гиппокампа, будет модифицировать исходную (старую) память об УРС и рестабиллизировать ее в обновленном виде в процессе реконсолидации. Авторы использовали для этой цели специальную систему для маркировки дорзальных нейронов 3Ф гиппокампа, которые активировали с помощью позитивных, нейтральных и негативных влияний через свето-зависимый родопсиновый канал 2 (ChR2) [24]. У мышей память об УРС изменялась при оптической реактивации маркированных нейронов в фазу напоминания. Оптическая стимуляция конкурентной позитивной памяти ослабляла исходную память о страхе [22]. У мышей, у которых вырабатывали УРС на обонятельный (амилацетат) условный раздражитель, реактивация напоминанием во сне приводила спустя сутки в период бодрствования к усилению страха. Но если перед подачей условного раздражителя в БЛМ двусторонне вводили ингибитор синтеза белка, то реконсолидированная негативная память, тестируемая спустя сутки в тесте на сохранение навыка, существенно ослаблялась.

Влияние силы памяти на ее дестабилизацию и реконсолидацию

Мы уже отмечали, что слабая память легко поддается дестабилизации, тогда как сильная память либо вообще ей не поддается, либо поддается с большим трудом. Известно, что дестабилизация памяти связана с активацией GluN2B-содержащих NMDA рецепторов [5]. В случае сильной, резистентной к реконсолидации памяти количество GluN2B-NMDA рецепторов уменьшается [79]. Дестабилизация памяти коррелирует также с экспрессией GluA2-содержащих AMPA рецепторов, играющих важную роль в поддержании LTP [49]. При дестабилизации памяти вызывается слабая экспрессия GluA2-AMPA рецепторов [17]. В работе [27] было обнаружено, что активация норадренергических путей, восходящих из голубого пятна к миндале, тормозит реконсолидацию памяти об УРС. В этих экспериментах авторы вырабатывали слабую (одно сочетание звука с электрокожным раздражением) и сильную (10 сочетаний) память об УРС. В первом случае память легко

дестабилизировалась и реконсолидировалась, а введение ингибитора синтеза белка анизомицина в базолатеральную миндалину блокировало эти процессы. Во втором случае дестабилизация памяти не вызывалась вообще. Память оставалась устойчивой, а анизомицин не нарушал ее стабильности. У исследованных групп животных была обнаружена также существенная разница в экспрессии GluN2B рецепторов в базолатеральной миндалине. В группе со слабой памятью наблюдалась повышенная регуляция GluN2B рецепторов, что указывает на связь реконсолидации с увеличением этого типа рецепторов. В группе с сильной памятью различий в уровне экспрессии GluN2B рецепторов не наблюдалось. Хотя экспрессия GluA2 AMPA рецепторов в группе со слабой памятью возрастала, но она была еще больше (в десятки раз) в группе с сильной памятью, что соответствует резистентно-реконсолидированной форме памяти [27]. Блокада β -адренергических влияний от голубого пятна к базолатеральной миндалине превращала резистентную к реконсолидации форму памяти в память, способную к дестабилизации и реконсолидации. В недавней работе [26] авторы подтвердили свои ранние наблюдения о том, что сильная память (10 сочетаний звука с электрокожным раздражением) проявляет резистентность к реконсолидации, а слабая (только 2 сочетания) легко дестабилизируется и реконсолидируется. Они обнаружили, что в зависимости от того, сильной или слабой является память, в системе 12 структур мозга, участвующих в формировании и реализации УРС, по-разному организуются функциональные связи. Слабая память проявила хорошо организованную сеть функциональных связей этих структур с миндалиной. Но такие хорошо организованные связи отсутствовали при сильной, резистентной к реконсолидации и угашению памяти. В зависимости от силы негативной памяти в период реактивации по-разному происходила активация исследованных структур мозга. Так, в миндалине и паравентрикулярном ядре экспрессия c-Fos протеина усиливалась при увеличении силы памяти об УРС. Наоборот, в инфраламбической коре экспрессия c-Fos уменьшалась у крыс с сильной памятью. В ретроспленальной коре и ядре *reuniens* таламуса экспрессия c-Fos усиливалась при слабой (но не сильной) памяти при сравнении с контрольными крысами. Несмотря на то, что гиппокамп, прелимбическая кора и поясная извилина являются критичными структурами для процессов контекстуальной памяти страха, авторы не обнаружили между ними различий в нейрональной активности, оцениваемой с помощью экспрессии раннего c-Fos гена [26].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕСТАБИЛИЗАЦИЕЙ И РЕКОНСОЛИДАЦИЕЙ ПАМЯТИ

Что такое поведенческая маркировка?

В последние годы эта терминология все чаще используется в исследованиях памяти и механизмах синаптической передачи, особенно в тех случаях, когда нужно четко определить, каким конкретно поведенческим феноменам или реакциям соответствуют определенные молекулярно-клеточные преобразования, которые являются микросистемным отражением макросистемных процессов. Поведенческая маркировка (behavioral tagging) [60] является аналогом синаптической маркировки (synaptic tagging), которая объясняет синаптическую специфичность в феноменах длительной синаптической потенциации (LTP) и депрессии (LTD). Она постулирует наличие двух параллельных и связанных механизмов в образовании LTP и LTD. Это – 1) установка временных маркеров обучения в нейронах, обеспечивающих потенциальный субстрат для хранения новой информации и 2) синтез протеинов, связанных с пластичностью (PRPs), с их последующим захватом на сайтах маркеров. Слабое обучение может сформировать синаптические маркеры, но этого недостаточно для образования долгосрочной памяти. Однако если к слабому обучению прибавляется какое-то новое значимое событие (например, обследование новой обстановки), то оно с помощью синтеза новых протеинов и их захвата на сайте маркеров обеспечивает консолидацию и переход слабой краткосрочной памяти в долгосрочную [52, 66]. На поведенческом уровне было показано, что комбинация слабо обученного рефлекса избегания торможением и прибавления к нему исследовательской активности крыс в открытом поле приводит к синтезу новых протеинов в гиппокампе. В пределах критического временного окна “маркер” слабого обучения реакции избегания может использовать эти вновь синтезированные при исследовательской активности протеины (PRPs) и с их помощью перевести краткосрочную временную память в стабильную долгосрочную [51].

2.2. Поведенческая маркировка при реконсолидации памяти

Недавно И. Орланди и соавт. [60] продемонстрировали существование такой поведенческой “маркировки” молекулярных процессов в случае реконсолидации памяти. Они выбрали две поведенческие модели исследования – выработку реакции избегания торможением и пространственную версию теста распознавания нового объекта. В обоих случаях, в фазу реактивации авторы помещали животных в открытое поле на 60 минут либо до,

либо после реактивации, предполагая интерференцию эффектов обследования открытого поля и дестабилизации навыков избегания и распознавания нового объекта. Было обнаружено, что в формировании поведенческих маркеров отмеченных выше навыков и захвата их сайтами вновь синтезированных протеинов при обследовании открытого поля участвуют протеинкиназа А (РКА) и внеклеточные регулируемые киназой 1 и 2 (extracellular signal-regulated kinase 1 and 2) (ERK 1/2) сигнальные пути. Введение ингибитора РКА (эметина, U0126) вызвало ретроградную амнезию, на которую не влияло обследование открытого поля. В этом случае оригинальная память не реконсолидировалась, что подтверждает важную роль РКА путей для установок поведенческого “маркера” реконсолидации. Другими словами, при отсутствии возникновения поведенческого маркера в результате ингибирования РКА протеины, связанные с пластичностью (PRPs), не могли быть захвачены и вовлечены в процесс рестаблизации следов памяти. Торможение же ERK1/2 сигнальных путей с помощью ингибитора Rp-cAMP после реактивации памяти вызвало ретроградную амнезию, которая ослабевала при исследовании открытого поля за счет вовлечения новых синтезированных белков. Приведенные данные указывают на то, что ERK1/2 пути нужны для синтеза белков, связанных с пластичностью, а РКА пути протеинкиназы А — для установок поведенческого маркера реконсолидации [60].

2.3. Значение ошибки прогноза подкрепления для дестабилизации и рестаблизации памяти

Согласно гипотезе Вольфрама Шульца [72, 73] для дестабилизации и последующей модификации памяти во время реконсолидации обязательным условием является наличие ошибки прогноза подкрепления, т. е. расхождение между ожидаемым и реально получаемым подкреплением. Чем больше ошибка прогноза подкрепления, тем лучше условия для дестабилизации и запуска последующей реконсолидации памяти. Смысл реконсолидации заключается как раз в том, чтобы повторно инициировать клеточные механизмы формирования памяти, модифицировав при этом старую память [1, 4]. Чем больше новая, модифицированная в результате реактивации, память отличается от старой, тем легче и эффективнее запускается консолидация уже новой памяти.

Гипотеза Шульца получила экспериментальные подтверждения. В частности, было показано, что в классических павловских оборонительных рефлекссах после сочетания условных и безусловных раздражителей применение условного раздражителя изолированно без подкрепления приводит к “ошибке предсказания”, т. е. пропуск безусловного раздражителя (реальность) в этом случае не соответствует ожиданию его получения (прогноз) [38].

Любые факторы, которые нарушают оригинальную память благодаря неожиданному “вклиниванию” в процесс нормального функционирования УР, вызывают “ошибку прогноза подкрепления” и, как следствие ее, — дестабилизацию памяти. Любые новые условия, такие как пропуск подкрепления, смена контекста, поведенческие манипуляции угашения или добавление противоположного по знаку подкрепления в фазу реактивации, фармакологические воздействия и др. способны дестабилизировать оригинальную память. Все эти условия являются неожиданными для субъекта, и при первом появлении вызывают реакцию “удивления” (surprise), которая мобилизует механизмы внимания и включает их в оценку “ошибки прогноза”. Более подробную информацию о связи консолидации памяти с “ошибкой прогноза подкрепления” можно найти в обзорах [13, 15, 16].

РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ РЕАКТИВАЦИИ, ОБНОВЛЕНИЯ РЕКОНСОЛИДАЦИИ НЕГАТИВНОЙ ПАМЯТИ

До сих пор мы рассматривали влияние на реактивацию и реконсолидацию негативной памяти различных вмешательств и манипуляций, не связанных с влиянием родственных социальных партнеров. Хотя социальному поведению и разным формам взаимодействия животных посвящено большое число работ, в том числе, с влиянием на память и решение разного рода когнитивных задач [39], исследования роли социальных факторов в проявлениях реконсолидации памяти практически не уделялось внимания.

Модели выработки социальной условной реакции страха

Существуют две общепринятые модели выработки социальной условной реакции страха: 1) посредством наблюдения (observational fear conditioning) и 2) при нахождении поблизости (fear conditioning by proxy). В первой модели животное (крыса или мышь) наблюдает за сородичем-демонстратором, получающим несколько сочетаний звука с электрокожным раздражением. Сородич-наблюдатель хорошо обучается, наблюдая за демонстратором, у которого вырабатывается УРС на звук и контекст или только на контекст. В условиях “нахождения поблизости” демонстратор подвергается электрошоку в одиночку, без присутствия сородича. На следующий день сородич помещается в камеру вместе с демонстратором без предъявления тока. УРС у демонстратора передается наблюдателю, что обнаруживается у него спустя 24 часа в фазу реактивации в виде реакции замирания [39].

Механизмы передачи условной реакции страха

Ключевым фактором для выработки УРС при нахождении партнера поблизости является 22 kHz ультразвуковая вокализация, издаваемая крысами, испытывающими страх или тревожность. В частности, было показано, что крыса, которая издает ультразвуковую вокализацию частотой 22 kHz во время собственного опыта выработки УРС, реагирует на вокализацию этой частотой, издаваемой демонстратором, которая становится условным сигналом для выработки социальной УРС [32]. Другим фактором для передачи УРС является прямой физический тактильный контакт между животными, получавшими и не получавшими электрошок. Определена важная роль двух структур в передаче обученного страха – это прилежащее ядро и инсулярная кора. Инсулярную кору связывают со способностью грызунов к сопереживанию или к социально предопределенному опыту знакомства со страхом [30]. Эта область коры имеет обширные связи с миндалиной и гиппокампом [20, 67], которые совместно образуют нейрональный субстрат, на котором социально значимая информация и эмпатиоподобное поведение интегрируются в энграмму социальной памяти [39].

Смягчение негативной памяти под влиянием социального партнера

Помимо переноса условного страха от обученного животного к необученному сородичу, имеется также возможность смягчения УРС у обученного животного при размещении вместе с ним необученного [34, 36]. Смягчение УРС называют еще социальной буферизацией. Социальное смягчение страха наблюдалось при совместном размещении самцов и самок [29]. При разной интенсивности страха смягчение проявлялось в разной степени [37]. Оно больше действовало на крыс из той же колонии [57]. Социальное смягчение вызывало также более быструю реакцию угашения страха [50]. В работе [35] подробно исследовали влияние социальной буферизации на крысах в течение 2-х дней. В первый день у всех экспериментальных крыс вырабатывали УРС поодиночке. Сразу после выработки УРС обученную крысу размещали в домашней клетке либо совместно с необученным сородичем, либо поодиночке. Через 24 часа проводили реактивацию (напоминание, recall) условным раздражителем в новой обстановке, размещая крыс опять либо поодиночке, либо совместно с необученным сородичем. В условиях одиночного размещения в домашней клетке и в период тестирования при реактивации условным раздражителем через сутки наблюдалась значительная активация ядер центрального, латерального и базального ядер миндалины и околотоводопроводного серого вещества. Напоминание сопровождалось также

активацией гипоталамо-гипофизарной оси, гипертермией и реакцией замирания. При содержании крысы с выработанной УРС в паре с сородичем в течение суток в фазу реактивации у нее происходила значительная активация латеральной миндалины и околотоводопроводного серого вещества, но не центрального и базального ядер миндалины. Хотя при этом реакция замирания еще имела место, активация гипоталамо-гипофизарной оси и гипертермия ослабевали. Если обученную крысу содержали после выработки в домашней клетке поодиночке, но в период реактивации вместе с ней помещали необученного сородича, происходила значительная активация базального ядра миндалины и существенное снижение активности гипоталамо-гипофизарной оси, центральной и латеральной миндалины по сравнению с теми случаями, когда проживание и тестирование обученных крыс проводилось поодиночке. В том случае, когда сородич находился вместе с обученной крысой и в домашней клетке и во время реактивации, происходило снижение активности во всех ядрах миндалины и в околотоводопроводном сером веществе, а также снижение активности гипоталамо-гипофизарной оси, гипертермии и реакции замирания [35]. Активность разных структур исследовали с помощью иммуногистохимического метода измерения экспрессии c-Fos в этих структурах. В более поздней работе [33] была исследована возможность обратного влияния обученной УРС крысы на необученного партнера. У обученных и необученных крыс проводили реактивацию памяти (напоминание) условным раздражителем (3 раза в течение 5 минут с интервалом в 1 мин) в условиях свободного общения с партнером в той же камере (эксперимент 1) или общения через сетчатую перегородку (эксперимент 2). В эксперименте 1 крыса-партнер проявляла аногенитальные контакты и реакции “ухаживания”. У нее также усиливалась экспрессия c-Fos в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и центральной миндалине при контакте с обученным животным. Это указывает на то, что она перенимала у обученного животного страх и проявляла активность в структурах мозга, связанных со страхом. В противоположность этим данным в эксперименте 2 была обнаружена только небольшая разница в обследовании социальным партнером обученной страху крысы. Т. е. крыса-партнер, отгороженная от экспериментального животного перегородкой, не получала в достаточной степени той информации, которая была необходима для изменения поведения и усиления экспрессии c-Fos в структурах, связанных со страхом [33].

С. Гамман и соавт. [25] недавно применили еще одну методику выработки социального условного страха на мышах. Суть ее вкратце в следующем. Мышей помещали в камеру для ее обследования в течение 30 с, и после этого оставляли в ней еще

3 минуты. Затем у одной группы крыс вырабатывали УРС по такой схеме: как только экспериментальная мышь подходила к партнеру, располагающемуся на изолированной от тока платформе, она получала болевое электрокожное раздражение. Т. е. возможность социального контакта для экспериментальной мыши прерывалась получением электрошока. У контрольной группы при приближении мыши к социальному партнеру электрокожное болевое раздражение не подавалось. На следующий день крысу, получавшую электрошок, помещали в домашнюю клетку вместе с новым социальным партнером на 5 минут и исследовали время социального взаимодействия. Оказалось, что крысы с социальным условным страхом практически полностью отказываются от социального взаимодействия с новой мышью, тогда как контрольные (необученные) мыши проводят 25–30% времени в подходах к социальному партнеру [25].

*Влияние социального партнера
на генерализацию негативной памяти*

Нам удалось найти всего одну работу, о которой, можно с оговорками сказать, что авторы [19] исследовали влияние социального фактора на проявления реконсолидации УРС. Хотя они использовали разные варианты социального влияния на проявления негативной памяти у мышей в фазу проверки сохранности навыка, тест был нацелен на исследование генерализации, а не реконсолидации негативной памяти о страхе. Реконсолидация памяти предполагает исследование обученного животного через сутки после реактивации в той же обстановке, в которой вырабатывалась УРС, а не в новой обстановке, чему больше соответствует проверка генерализации реакции страха. Рассмотрим эти опыты более подробно. Они проходили в 4 дня. В первый день у мышей поодиночке вырабатывали УРС, причем, только на обстановочные раздражители без специального условного сигнала (в контексте А). На следующий день применяли разные варианты социального взаимодействия обученных мышей. Вариант 1. Обученную болевому электрошоку мышь просто помещали в домашнюю клетку со своими сородичами (нейтральная обстановка, контроль). Вариант 2 – во второй день сразу после получения короткого электрошока (2 с + 57 с покоя в контексте Б) мышь помещали в домашнюю клетку с перегородкой, которая отделяла ее от сородичей. Вариант 2а – перегородка была односторонне прозрачной, через которую стрессированная мышь могла видеть своих сородичей, но не наоборот. Вариант 2б – те же условия, но вместе со стрессированной мышью помещали сородича в качестве социального буфера. Вариант 2в – перегородка была невидимой с двух сторон, стрессированная мышь и сородичи не могли видеть через нее друг друга, хотя оставались слуховые

и обонятельные способы взаимодействия. Вариант 2г – перегородки не было, и сородичи могли свободно общаться со стрессированной мышью. Вариант 3 – в камеру с мышью, обученной рефлексу страха, вводили ювенальную мышь-интродера. Вариант 4 – обученную мышь держали в трубе (ограничительный стресс) (контроль без социального взаимодействия). Вариант 5 – в камеру с обученной мышью вводили самку. На 3-й день обученную мышь с разными формами социального и несоциального взаимодействия помещали в ту же камеру (контекст А), в которой у них вырабатывали условную реакцию страха (т. е. проводили реактивацию). И, наконец, на 4-й день экспериментальную мышь помещали уже в другую камеру (контекст Б) для оценки эффекта генерализации страха. Были обнаружены следующие результаты. У самцов процент реакции замирания в фазу реактивации был достоверно выше у группы стрессированных мышей, имеющих возможность наблюдать за своими сородичами через односторонне прозрачную перегородку, по сравнению с нейтральной группой, а также между группой, контактировавшей с ювенальной мышью-интродером и нейтральной группой. Т. е. в этих двух случаях эффекты социального общения были негативными (происходило усиление реакции страха) по сравнению со свободным общением мыши со своими сородичами в домашней клетке. У самок существенных различий между группами мышей при разных вариантах социального взаимодействия обнаружено не было. Авторы приводят ряд поведенческих объяснений, почему в одних случаях социальное общение повлияло, а в других не повлияло на уровень страха в фазу реактивации, а также почему различия проявились только у самцов, а не у самок. Эти рассуждения логически обоснованы и связаны со сравнениями разных вариантов социального общения обученных мышей с контрольными животными. Мы не будем здесь на них специально останавливаться, тем более что для более конкретного объяснения полученных данных авторы применили еще два подхода исследования. Первый из них связан с исследованием экспрессии *c-Fos* активности, основанной на вирусной методологии. Авторы предположили, что память страха реактивируется во время социального общения в нейронах ЗФ гиппокампа у самцов, но не у самок. Они проследили за экспрессией *c-Fos* активности в клетках дорзальных отделов ЗФ и в базолатеральной миндалине после образования УРС. Оказалось, что у самок не наблюдается реактивации следов памяти (энграмм) страха в ЗФ во время социального взаимодействия, тогда как у самцов происходит существенное усиление активности клеток этого отдела гиппокампа (по экспрессии *c-Fos*). Причем эти изменения вызывались при двух типах социального общения: со стрессированным партнером через односторонне

прозрачную перегородку и при общении обученной мыши с ювенильным интродером. Таким образом, полученные иммуногистохимические результаты в точности повторили поведенческие данные. Поскольку экспрессия с-Fos клеток БЛМ не показала столь очевидной зависимости от активации энграмм памяти страха при социальном общении, авторы предположили, что клетки этого отдела миндалины связаны с влиянием несоциальных факторов. Они провели маркировку клеток ЗФ и БЛМ с помощью родопсин зависимого канала 2 и стимулировали эти клетки светом в опыте с односторонне прозрачной перегородкой или в нейтральной домашней клетке. Стимуляция клеток ЗФ частотой 20 Hz во время общения у обученных УРС животных выявила наивысшие уровни реакции замирания при включении световой стимуляции. Хотя стимуляция энграмм памяти страха в БЛМ вызвала реакцию замирания, сбалансированная стимуляция маркированных клеток частотой 20 и 4 Hz при социальном стрессе не вызывала реакцию замирания. Эти данные указывают на то, что клетки миндалины, которые активируются при выработке реакции страха и при социальном стрессе, не играют существенной роли в организации оригинальной энграммы страха, которая ведет к реакции замирания [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С открытием около полувека назад лабильной фазы (дестабилизации) памяти с помощью ее реактивации (извлечения) наметились отчетливые перспективы для лечения серьезных психоэмоциональных потрясений и тяжелых травм человека, в особенности такого, как синдром посттравматического *стрессового расстройства*. Дестабилизация памяти — это извлечение ее путем повторения тех событий и обстановки, при которой она была ранее сформирована, но без применения сопутствующего негативного события. Отсутствие его (подкрепления) вносит рассогласование между ожидаемым и реальным событием, которое приводит к ошибке прогноза подкрепления. Ошибка прогноза подкрепления является необходимым условием для обновления памяти и ее повторной консолидации (реконсолидации). Дело в том, что природа создала у человека и животных специальное “временное окно” для консолидации оригинальной и реконсолидации обновленной памяти, которое продолжается 4–6 часов. В это время любые манипуляции способны влиять на память и изменять ее, после чего наступает период перехода краткосрочной обновленной памяти в консолидированную долгосрочную. Сегодня в большинстве работ, связанных с проблемой ослабления негативных эмоций и тревожно-депрессивных расстройств, изучают влияния *несоциальных* факторов на негативную память

в период ее дестабилизации. К сожалению, роли *социальных* факторов в механизмах ослабления негативной памяти уделяется незаслуженно мало внимания. Хотя трудно себе представить борьбу с синдромом ПТСР или терапию других психоэмоциональных нарушений человека без этого самого социального фактора. В большинстве случаев социальное общение с больным проявляется в форме психотерапии, поведенческой или когнитивной терапии. Но эти способы социальной терапии в большинстве своем основаны не на знаниях фундаментальных принципов работы мозга при разных условиях социального взаимодействия, а на эмпирическом положительном опыте социального влияния на больного человека. Понятно, что по этическим соображениям нельзя использовать инвазивные методы воздействия на мозг человека, например, с целью исследовать межструктурные взаимодействия или роль отдельных структур в проявлении реакции страха и других форм памяти, хотя отдельные исследования такого рода могут проводиться с помощью имиджинговых работ. Невозможно также исследовать молекулярно-клеточные преобразования и вовлеченность разных сигнальных путей при химических и нейрофармакологических воздействиях на память. В этой связи рассмотренные в обзоре немногочисленные работы о роли социального взаимодействия в механизмах памяти на животных приобретают очень ценное значение, в особенности те из них, которые используют новые технологии и современные методы (оптогенетика, молекулярно-клеточные сигнальные пути и пр.) исследования.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке госбюджета, Государственного задания на 2022—2025 гг. Институту высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук по проблеме “Фундаментальные нейробиологические механизмы поведения, памяти и обучения в норме и при патологии”. *Регистрационный номер: АА-АА-А17-117092040002-6, руководитель — академик РАН Балабан П.М.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Винарская А.Х., Зюзина А.Б., Балабан П.М.* Оксид азота необходим для лабильности (дестабилизации) обстановочной памяти у улиток // *Журн. высш. нерв. деят.* 2021. Т. 71. С. 286–292. doi:10.31857/S004446772102012X
2. *Зайченко М.И., Маркевич В.А., Григорьян Г.А.* Реактивация и реконсолидация памяти в оборонительном и пищевом

- инструментальном поведении // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51. № 1. С. 87–102. doi: 10.31857/S0301179820010099
3. *Зайченко М.И., Маркевич В.А., Григорьян Г.А.* Пропранолол ухудшает память при однократно и многократно сочетанных с тоном болевых воздействиях // Журн. высш. нервн. деят. 2016. Т. 66. № 2. С. 220–228. doi: 10.7868/S0044467716020088
 4. *Зюзина А.Б., Балабан П.М.* Угашение и реконсолидация памяти // Журн. высш. нервн. деят. 2015. Т. 65. № 5. С. 564–576. doi: 10.7868/S0044467715050172.
 5. *Ben Matou C., Gamache K., Nader K.* NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories // *Nature Neurosci.* 2006. V. 9. P. 1237–1239. doi: 10.1038/nn1778.
 6. *Brown T.E., Lee B.R., Sorg B.A.* The NMDA antagonist MK-801 disrupts reconsolidation of a cocaine-associated memory for conditioned place preference but not for self-administration in rats // *Learn. Mem.* 2008. V. 15. № 12. P. 857–865. doi: 10.1101/lm.1152808.
 7. *Bustos S.G., Maldonado H., Molina V.A.* Disruptive effect of midazolam on fear memory reconsolidation: decisive influence of reactivation time span and memory age // *Neuropsychopharmacology.* 2009. V. 34. № 2. P. 446–457. doi: 10.1038/npp.2008.75.
 8. *Cox W.R., Faliagkas L., Besseling A. et al.* Interfering with contextual fear memories by post-reactivation administration of propranolol in mice: A series of null findings // *Front. Behav. Neurosci.* 2022. V. 16.893572. doi: 10.3389/fnbeh.2022.893572.
 9. *Debiec J., Ledoux J.E.* Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala // *Neuroscience.* 2004. V. 129. № 2. P. 267–272.
 10. *Debiec J., LeDoux J.E.* Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1071. P. 521–524.
 11. *Debiec J., Doyère V., Nader K., Ledoux J.E.* Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006. V. 103. № 9. P. 3428–3433.
 12. *Debiec J., Bush D.E., LeDoux J.E.* Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats – a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD // *Depress. Anxiety.* 2011. V. 28. № 3. P. 186–193.
 13. *Deng Y., Song D., Ni J., Qing H., Quan Z.* Reward prediction error in learning-related behaviors // *Front. Neurosci.* 2023. V. 17. 1171612. doi: 10.3389/fnins.2023.1171612
 14. *Dudai Y.* The neurobiology of consolidations, or how stable is the engram? // *Annu. Rev. Psychol.* 2004. V. 55. P. 51–86.
 15. *Exton-McGuinness M.T., Patton R.C., Sacco L.B., Lee J.L.* Reconsolidation of a well-learned instrumental memory // *Learn Mem.* 2014. V. 21. № 9. P. 468–477. doi: 10.1101/lm.035543.114
 16. *Fernández R.S., Boccia M.M., Pedreira M.E.* The fate of memory: reconsolidation and the case of prediction error // *Neurosci. Biobehav Rev.* 2016. V. 68. P. 423–441. doi: 10.1016/j.neubiorev. 2016.06.004
 17. *Ferrara N.C., Jarome T.J., Cullen P.K. et al.* GluR2 endocytosis-dependent protein degradation in the amygdala mediates memory updating // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 5180. doi:10.1038/s41598-019-41526-1.
 18. *Ferrer Monti R.I., Giachero M., Alfei J.M. et al.* An appetitive experience after fear memory destabilization attenuates fear retention: involvement GluN2B-NMDA receptors in the basolateral amygdala complex // *Learn. Mem.* 2016. V. 23. № 9. P. 465–478.
 19. *Finkelstein A.B., Leblanc H., Cole R.H. et al.* Social reactivation of fear engrams enhances memory recall // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2022. V. 119. N. 12:e2114230119. doi: 10.1073/pnas.2114230119.
 20. *Ghaziri J., Tucholka A., Girard G. et al.* Subcortical structural connectivity of insular subregions // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 1–12. 10.1038/s41598-018-26995-0
 21. *Gisquet-Verrier P., Smith C.* Avoidance performance in rat enhanced by postlearning paradoxical sleep deprivation // *Behav. Neural Biol.* 1989. V. 52. № 2. P. 152–169.
 22. *Grella S.L., Fortin A.H., Ruesch E. et al.* Reactivating hippocampal-mediated memories during reconsolidation to disrupt fear // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 4733. doi: 10.1038/s41467-022-32246-8.

23. *Grigoryan G.A., Markevich V.A.* Consolidation, reactivation, and reconsolidation of memory // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2015. V. 45. N. 9. P. 1019–1028. doi: 10.1007/s11055-015-0181-x
24. *Gossen M., Freundlieb S., Bender G. et al.* Transcriptional activation by tetracyclines in mammalian cells // *Science* 1995. V. 268. P. 1766–1769. doi: 10.1126/science.7792603.
25. *Hamann C.S., Bankmann J., Mora Maza H. et al.* Social fear affects limbic system neuronal activity and gene expression // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 15. P. 8228. doi: 10.3390/ijms23158228.
26. *Haubrich J., Nader K.* Network-level changes in the brain underlie fear memory strength // *Elife.* 2023. V. 12: RP88172. doi: 10.7554/eLife.88172.
27. *Haubrich J., Bernabo M., Nader K.* Noradrenergic projections from the locus coeruleus to the amygdala constrain fear memory reconsolidation // *Elife.* 2020. V. 9. e57010. doi: 10.7554/eLife.57010.
28. *Haubrich J., Crestani A.P., Cassini L.F. et al.* Reconsolidation allows fear memory to be updated to a less aversive level through the incorporation of appetitive information // *Neuropsychopharmacology.* 2015. V. 40. № 2. P. 315–326. doi: 10.1038/npp.2014.174.
29. *Ishii A., Kiyokawa Y., Takeuchi Y., Mori Y.* Social buffering ameliorates conditioned fear responses in female rats // *Horm. Behav.* 2016. V. 81. P. 53–58. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.03.003
30. *Ito W., Morozov A.* Prefrontal-amygdala plasticity enabled by observational fear // *Neuropsychopharmacology.* 2019. V. 44. P. 1778–1787. 10.1038/s41386-019-0342-7
31. *Kaplan K., Hunsberger H.C.* Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool // *Front. Pharmacol.* 2023. V. 14. P. 1257030. doi: 10.3389/fphar.2023.1257030.
32. *Kim E.J., Kim E.S., Covey E., Kim J.J.* Social transmission of fear in rats: the role of 22-kHz ultrasonic distress vocalization // *PLoS One.* 2010. 5:e15077 10.1371/journal.pone.0015077.
33. *Kiyokawa Y., Li Y., Takeuchi Y.* A dyad shows mutual changes during social buffering of conditioned fear responses in male rats // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 366. P. 45–55. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.024.
34. *Kiyokawa Y., Takeuchi Y.* Social buffering ameliorates conditioned fear responses in the presence of an auditory conditioned stimulus // *Physiol. Behav.* 2017. V. 168. P. 34–40. 10.1016/j.physbeh.2016.10.020.
35. *Kiyokawa Y., Takeuchi Y., Mori Y.* Two types of social buffering differentially mitigate conditioned fear responses // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 26. P. 3606–3613. 10.1111/j.1460-9568.2007.05969.x
36. *Kiyokawa Y., Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y.* Partner's stress status influences social buffering effects in rats // *Behav. Neurosci.* 2004. V. 118. P. 798–804. 10.1037/0735-7044.118.4.798
37. *Kiyokawa Y., Kawai K., Takeuchi Y.* The benefits of social buffering are maintained regardless of the stress level of the subject rat and enhanced by more conspecifics // *Physiol. Behav.* 2018. V. 194. P. 177–183. 10.1016/j.physbeh.2018.05.027
38. *Krawczyk M.C., Fernández R.S., Pedreira M.E., Boccia M.M.* Toward a better understanding on the role of prediction error on memory processes: from bench to clinic // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. V. 142. P. 13–20. doi: 10.1016/j.nlm.2016.12.011.
39. *Leblanc H., Ramirez S.* Linking social cognition to learning and memory // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. № 46. P. 8782–8798. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1280-20.2020.
40. *LeDoux J.* The amygdale // *Curr. Biol.* 2007. V. 17. N. 20. P. 868–874.
41. *Lee J.L., Milton A.L., Everitt B.J.* Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 39. P. 10051–10056. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2466-06.2006.
42. *Lewis D.J.* Psychobiology of active and inactive memory // *Psychol. Bull.* 1979. V. 86. P. 1054–108.
43. *Lewis D.J., Bregman N.J., Mahan J.J.* Cue-dependent amnesia in rats // *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1972. V. 81. № 2. P. 243–247. doi: 10.1037/h0033524
44. *Lonergan M.H., Olivera-Figuera L.A., Pitman R.K., Brunet A.* Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis // *J. Psychiatry Neurosci.* 2013. V. 38. № 4. P. 222–231. doi: 10.1503/jpn.120111

45. *Luyten L., Schnell A.E., Schroyens N., Beckers T.* Lack of drug-induced post-retrieval amnesia for auditory fear memories in rats // *BMC Biol.* 2021. V. 19. № 1. P. 17.
doi: 10.1186/s12915-021-00957-x.
46. *Maren S.* Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala // *Neuron.* 2005. V. 47. № 6. P. 783–786.
doi: 10.1016/j.neuron.2005.08.009
47. *McGaugh J.L.* The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences // *Annu. Rev. Neurosci.* 2004. V. 27. P. 1–28.
doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157
48. *McGaugh J.L.* Memory – a century of consolidation // *Science.* 2000. V. 287. № 5451. P. 248–251.
doi: 10.1126/science.287.5451.248.
49. *Migues P.V., Hardt O., Finnie P., Wang Y.W., Nader K.* The maintenance of long-term memory in the hippocampus depends on the interaction between *N*-ethylmaleimide-sensitive factor and GluA2 // *Hippocampus.* 2014. V. 24. P. 1112–1119.
doi: 10.1002/hipo.22295.
50. *Mikami K., Kiyokawa Y., Takeuchi Y., Mori Y.* Social buffering enhances extinction of conditioned fear responses in male rats // *Physiol. Behav.* 2016. V. 163. P. 123–128. 10.1016/j.physbeh.2016.05.001.
51. *Moncada D., Viola H.* Induction of long-term memory by exposure to novelty requires protein synthesis: Evidence for a behavioral tagging // *J. Neurosci.* 2007. V. 2. P. 7476–7481.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1083-07.2007.
52. *Moncada D., Ballarini F., Viola H.* Behavioral tagging: A translation of the synaptic tagging and capture hypothesis // *Neural Plast.* 2015. 650780.
doi: 10.1155/2015/650780.
53. *Monfils M.H., Cowansage K.K., Klann E., LeDoux J.E.* Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories // *Science.* 2009. V. 324. P. 951–955.
doi: 10.1126/science.1167975.
54. *Muravieva E.V., Alberini C.M.* Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories // *Learn Mem.* 2010. V. 17. № 6. P. 306–313.
doi: 10.1101/lm.1794710.
55. *Nader K., Schafe G.E., LeDoux J.E.* Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature.* 2000. V. 406. P. 722–726.
doi: 10.1038/35021052.
56. *Nader K., Schafe G.E., LeDoux J.E.* The labile nature of consolidation theory // *Nat. Rev. Neurosci.* 2000. V. 1. № 3. P. 216–219.
doi: 10.1038/35044580.
57. *Nakamura K., Ishii A., Kiyokawa Y., Takeuchi Y., Mori Y.* The strain of an accompanying conspecific affects the efficacy of social buffering in male rats // *Horm. Behav.* 2016. V. 82. P. 72–77. 10.1016/j.yhbeh.2016.05.003
58. *Nikitin V.P., Solntseva S.V., Kozyrev S.A., Nikitin P.V., Shevelkin A.V.* NMDA or 5-HT receptor antagonists impair memory reconsolidation and induce various types of amnesia // *Behav Brain Res.* 2018. V. 345. P. 72–82.
doi: 10.1016/j.bbr.2018.02.036.
59. *O'Donnell T., Hegadoren K.M., Coupland N.C.* Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder // *Neuropsychobiology.* 2004. V. 50. № 4. P. 273–283.
doi: 10.1159/000080952.
60. *Orlandi R.I., Fullio C.L., Schroeder M.N., et al.* Behavioral tagging underlies memory reconsolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020. V. 117. № 30. P. 18029–18036.
doi: 10.1073/pnas.2009517117.
61. *Pavlova I.V., Broshevitckaya N.D., Grigoryan G.A.* The Effects of the early pro-inflammatory stress on reconsolidation and extinction of fear memory // *Behav. Brain Res.* 2024.
62. *Pedreira M.E., Maldonado H.* Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration // *Neuron.* 2003. V. 38. № 6. P. 863–869.
doi: 10.1016/s0896-6273(03)00352-0.
63. *Pitman R.K., Sanders K.M., Zusman R.M., et al.* Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol // *Biol. Psychiatry.* 2002. V. 51. № 2. P. 189–192.
doi: 10.1016/s0006-3223(01)01279-3.
64. *Pitman R.K.* Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory // *Biol Psychiatry.* 1989. V. 26. № 3. P. 221–223.
doi: 10.1016/0006-3223(89)90033-4.
65. *Power A.E., Berlau D.J., McGaugh J.L., Steward O.* Anisomycin infused into the hippocampus fails to block “reconsolidation” but impairs extinction: the role of re-exposure duration // *Learn Mem.* 2006. V. 13. № 1. P. 27–34.
doi: 10.1101/lm.91206.
66. *Redondo R.L., Morris R.G.M.* Making memories last: The synaptic tagging and capture hypothesis

- // Nat. Rev. Neurosci. 2011. V. 12. P. 17–30.
doi: 10.1038/nrn2963.
67. *Rogers-Carter M.M., Varela J.A., Gribbons K.B. et al.* Insular cortex mediates approach and avoidance responses to social affective stimuli // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. P. 404–414. 10.1038/s41593-018-0071-y
68. *Rotondo F., Biddle K., Chen J. et al.* Lack of effect of propranolol on the reconsolidation of conditioned fear memory due to a failure to engage memory destabilisation // Neuroscience. 2022. V. 480. P. 9–18.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2021.11.008.
69. *Sadler R., Herzig V., Schmidt W.J.* Repeated treatment with the NMDA antagonist MK-801 disrupts reconsolidation of memory for amphetamine-conditioned place preference // Behav. Pharmacol. 2007. V. 18. № 7. P. 699–703.
doi: 10.1097/FBP.0b013e3282effb81.
70. *Schafe G.E., Doyere V., LeDoux J.E.* Tracking the fear engram: the lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 43. P. 10010–10014.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.3307-05.2005.
71. *Schultz W.* Reward prediction error // Curr. Biol. 2017. V. 27. P. 369–371.
doi: 10.1016/j.cub.2017.02.064
72. *Schultz W.* Dopamine reward prediction error coding // Dialogues Clin. Neurosci. 2016. V. 18. P. 23–32.
doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz.
73. *Schroyens N., Beckers T., Kindt M.* In search for boundary conditions of reconsolidation: A failure of fear memory interference // Front. Behav. Neurosci. 2017. V. 11. P. 65.
doi: 10.3389/fnbeh.2017.00065.
74. *Southwick S.M., Davis M., Horner B. et al.* Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans // Am. J. Psychiatry. 2002. V. 159. № 8. P. 1420–1422.
doi: 10.1176/appi.ajp.159.8.1420.
75. *Southwick S.M., Bremner J.D., Rasmusson A., et al.* Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder // Biol. Psychiatry. 1999. V. 46. № 9. P. 1192–1204.
doi: 10.1016/s0006-3223(99)00219-x.
76. *Strawn J.R., Geraciotti T.D. Jr.* Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder // Depress. Anxiety. 2008. V. 25. № 3. P. 260–271.
doi: 10.1002/da.20292.
77. *Suzuki A., Josselyn S.A., Frankland P.W. et al.* Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures // J. Neurosci. 2004. V. 20. P. 4787–4795.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004.
78. *Uwaya A., Lee H., Park J. et al.* Acute immobilization stress following contextual fear conditioning reduces fear memory: timing is essential // Behav. Brain Funct. 2016. V. 12. № 1. P. 8.
doi: 10.1186/s12993-016-0092-1.
79. *Wang S.H., de Oliveira Alvares L., Nader K.* Cellular and systems mechanisms of memory strength as a constraint on auditory fear reconsolidation // Nat. Neurosci. 2009. V. 12. P. 905–912.
doi: 10.1038/nn.2350.
80. *Zaichenko M.I., Zakirov F.Kh., Markevich V.A., Grigoryan G.A.* MK-801 impairs reconsolidation of a new memory and affects the old memory in operant feeding-related behavior in the eight-arm radial maze in rats // Neurosci. Behav. Physiol. 2021. V. 51. № 6. P. 739–747.
doi: 10.1007/s11055-021-01130-1.
81. *Zaichenko M.I., Markevich V.A., Grigoryan G.A.* Propranolol degrades memory reconsolidation in conditions of single and multiple combinations of tones with pain // Neurosci. Behav. Physiol. 2017. V. 47. № 6. P. 722–777.

The Influence of Social and Non-social Factors on Destabilization and Reconsolidation of Negative Memory

G. A. Grigoryan^{1, *}

¹*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, 117458 Russia*

**E-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com*

The current paper reviews the literature on the influence of social and non-social factors on the destabilization and reconsolidation of negative memory. The non-social influences: neuropharmacological (beta-adrenergic receptor antagonists, glutamatergic NMDA receptor antagonists and GABAergic receptor agonists) and behavioral interventions are described. The latter are associated with the inclusion in the process of reactivation of aversive memory, extinction, a new environment, stress, positive information, etc. The molecular-cellular mechanisms associated with the processes of destabilization and reconsolidation of memory, describing a behavioral tagging and the role of reinforcement prediction errors in these processes is also considered. The influence of social factors on memory reactivation/reconsolidation is shown. The mechanisms of transmission of the conditioned fear reaction, mitigation (fear buffering) and generalization of negative memory under the influence of a social partner are described. And finally, depending on the different nature of social interaction between learned animals, the degree of their freezing (fear) in the phase of reactivation and generalization of memory is given, with consideration of possible structural and functional mechanisms (using methods of optogenetics and early gene expression) of the observed behavioral changes.

Keywords: reactivation, reconsolidation, learning, negative memory, conditioned-reflectory fear, social interaction, social behavior.