

## ДОЛГОСРОЧНАЯ ПАМЯТЬ: РОЛЬ СВЕТА И ОБУЧЕНИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ СТРЕССА У *DROSOPHILA MELANOGLASTER*

© 2024 г. Е. В. Токмачева<sup>1</sup>, А. В. Медведева<sup>1</sup>, Б. Ф. Щеголев<sup>1</sup>, Е. А. Никитина<sup>1, 2, \*</sup>,  
Е. В. Савватеева-Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: 21074@mail.ru

Поступила в редакцию 30.06.2024 г.

После доработки 29.07.2024 г.

Принята к публикации 01.08.2024 г.

Формирование условной связи позволяет организму изменять свои реакции на различные факторы среды, сочетая и мобилизуя необходимые внутренние адаптивные процессы. Предполагается наличие общих механизмов, лежащих в основе формирования адаптивных процессов – стрессорной реакции и обучения. Для разработки способов неинвазивной коррекции патологий нервной системы на модельном объекте генетики – дрозофиле изучали взаимосвязь адаптивных механизмов формирования условной связи и развития стрессорной реакции на ослабление магнитного поля Земли в условиях свет : темнота. Выявлена роль обучения и освещения в преодолении стресса в связи с формированием долгосрочной памяти в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания. В рамках квантовой динамики электронных и ядерных спинов переходных состояний радикальных молекул рассматривается гипотеза об их участии в формировании долгосрочной памяти.

**Ключевые слова:** обучение, память, криптохромы, магнитное поле, освещение, механизм радикальных пар

**DOI:** 10.31857/S1027813324040115, **EDN:** EGFXLW

### ВВЕДЕНИЕ

В 50-х годах XX века в Институте физиологии им. И.П. Павлова в “лаборатории по переделке безусловных рефлексов”, возглавляемой М.Е. Лобашевым, проводились исследования по тренировке и формированию основных свойств нервной системы – возбудимости и торможения, посредством которых контролируются все физиологические функции организма. Полагая, что “все свойства нервной деятельности могут трениироваться на базе любого безусловного рефлекса: пищевого, оборонительного и полового, если тренировку методом условного рефлекса производить на стадии специализации врожденных рефлексов...”, в лаборатории были проведены исследования по изменению врожденного стереотипного поведения [1]. Пищевое подкрепление экстремальных стимулов – высокой (летальной!) температуры воды при содержании гидры, воздействие сильным (трещотка – 92 дБ) и сверхсильным звуковым генератором (частота – 800–850 Гц, сила звука – 107 дБ), а также подкормка в темновую fazу суточных дневных птиц (куриц) позволила организмам адаптироваться к несвойственной среде обитания.

Интересно, что воздействие на безусловные рефлексы (переделка) – охранительное торможение при сильном звуке (сон и почесывание вплоть до выпадения перьев и ран кожного покрова у куриц), сон при наступлении сумерек – вскрыло огромный потенциал организма. Двухфазный суточный ритм, преодоление стрессорного воздействия звуком трещотки являлось не просто формированием условного рефлекса, но изменяло на годы (!) возбудимость нервных процессов, при этом снижая истощение нервной системы. Изменения затрагивали во многом физиологические характеристики внутренних органов за счет “высокого тонуса коры”, а также наблюдались “глубокие изменения в функциональных свойствах нервных клеток головного мозга” [2]. Опыты показали, что безусловные рефлексы отражают глубинные взаимоотношения организма и окружающей среды обитания и служат тем “рычагом”, “поворот” которого способен изменить всю физиологию организма.

В работах М.Е. Лобашева было использовано воздействие, адекватно которому формируются основные безусловные реакции – суточный ритм. “Вода определила развитие водной фауны,

суша – наземной фауны и воздух – орнитофауны. Но общей для всех трех сфер мы должны признать четвертую – сферу времени суток” [2]. Суточному ритму подчиняются все экологически значимые воздействия – освещение, содержание кислорода, магнитное поле и температура. Циркадные (около 24 часов) часы регулируют ритмы на уровне физиологии организма, метаболизма и поведения посредством клеточно-автономных транскрипционных петель обратной связи [3, 4]. Таким образом, использование элементов циркадных ритмов в качестве инструмента влияния на безусловные когнитивные характеристики дает возможность приблизиться к механизмам, лежащим в основе взаимовлияний организма и среды, что не только позволит корректировать нейропатологию [5], но и использовать потенциал, заложенный самой природой.

Показано, что механизмы развития стрессорной реакции и актуализации когнитивных функций (памяти и обучения) взаимосвязаны [6]. Именно эта взаимосвязь, по-видимому, лежит в основе преодоления стресса при тренировке условно-рефлекторной деятельности. Для того чтобы приблизиться к возможным механизмам преодоления стресса, необходимо было воспроизвести опыты лаб. М.Е. Лобашева на хорошо изученной генетиками модели с использованием воздействия с известными биохимическими последствиями. В связи с этим в качестве модельного объекта была выбрана дрозофилла.

Одним из каналов связи экологически значимых факторов среды (освещение, содержание кислорода, магнитное поле и температура) и непосредственно нервной системы являются криптохромы [7, 8]. Воздействие магнитного поля и освещения осуществляется через фотоактивацию радикальных пар криптохромов [9]. Поэтому для создания модели в качестве стрессора применяли ослабленное магнитное поле (ОСМП) Земли при разных световых режимах. Тренировку нервных процессов осуществляли посредством условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ) на основании полового безусловного рефлекса. В предыдущих исследованиях было показано, что 12-часовое пребывание в ОСМП Земли достоверно снижает показатели среднесрочной памяти в paradigmе УРПУ [10].

Задача настоящего исследования состояла в том, чтобы выявить роль обучения в преодолении последствий ОСМП Земли в режимах свет : темнота при формировании долгосрочной памяти и на основе полученных данных приблизиться к пониманию возможных механизмов этого явления в целях применения в качестве неинвазивных методов лечения нейропатологии.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Материал исследования.** Материалом исследования служила линия дикого типа *Drosophila melanogaster Canton-S (CS)* из ЦКП “Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем” (Санкт-Петербург). Развитие проходило при температуре  $22 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  со свето-температурным режимом 12:12 ч.

**Экранирование магнитного поля Земли.** Для экранирования магнитного поля (МП) Земли была изготовлена цилиндрическая камера, покрытая экранирующим материалом из аморфного магнитомягкого сплава АМАГ172. Величина индукции статического МП Земли в Колтушах составляет 50 мкТл. Коэффициент экранирования по постоянной составляющей магнитного поля равен 35 (величина индукции МП внутри камеры составляет 1.4 мкТл, снаружи 50 мкТл). Особенности физического моделирования ослабленного статического МП Земли описаны ранее [15].

Для освещения была использована светодиодная лампа ULTRAFLASH UF - 732 CO2, источник LEB, световой поток 350 лм, цветовая температура 6500 К, излучающая широкий спектр, в котором присутствуют частоты синей (320-390 нм) и зелёной (390-500 нм) областей, что совпадает с пиками спектра действия криптохрома (диапазон 350–400 нм с плато 430–450 нм) [4].

**Схема эксперимента.** Были проведены следующие варианты опыта:

- Индивидуально отобранных наивных самцов помещали в камеру с ОСМП Земли на 12 часов на ночь, затем их извлекали из камеры, подсаживали самок и оставляли для тренировки в течение 5 часов. Регистрировали ИО непосредственно сразу после тренировки (точка 0) и через двое суток.

- Наивных самцов вместе с самками помещали в ОСМП Земли в дневное время с закрытой крышкой камеры (в камере темно) и тренировали в течение 5 часов. Затем вынимали из камеры и регистрировали ИО непосредственно после тренировки и через двое суток.

- Наивных самцов вместе с самками помещали в ОСМП Земли на 5 часов в дневное время с открытой крышкой камеры (в камере светло). ИО регистрировали сразу после тренировки и через двое суток.

- Наивных самцов помещали в ОСМП Земли на 5 часов с открытой крышкой камеры. Затем их вынимали из камеры, тренировали в течение 5 часов с оплодотворенными самками и регистрировали ИО по вышеописанной схеме.

**Регистрация долгосрочной памяти в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания.** При анализе когнитивного поведения дрозофилы

использовали метод условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ) [11, 12]. УРПУ является естественной формой обучения у дрозофилы. После ухаживания за нерецептивной оплодотворенной самкой (тренировки) в норме у самца снижается интенсивность ухаживания за всеми последующими самками. При нарушении обучения и формирования памяти самцы продолжают активно ухаживать. На этом основана оценка способности к обучению самцов *D. melanogaster*.

Отбирали самцов исследуемой линии и сортировали их индивидуально. В качестве объектов ухаживания для самцов использовали оплодотворенных за сутки до опыта самок линии *CS* в возрасте 5 сут. Отбирали мух без эфирного наркоза. Для формирования долгосрочной памяти (тренировки) 5-суточного самца, не имеющего опыта полового поведения, помещали в стаканчик со средой вместе с оплодотворенной 5-суюточной самкой *CS* и оставляли на 5 часов. Тестирование проводили в возрасте 5 сут в специальных экспериментальных камерах. Обучение тестирували сразу после тренировки, долгосрочную память — через двое суток после тренировки, используя новых оплодотворенных самок *CS* в возрасте 5 сут. В качестве контроля использовали самцов, не имеющих опыта полового поведения (наивных) [13, 14].

Этограмму поведения самца регистрировали в течение 300 с, фиксируя время начала отдельных элементов ухаживания (ориентация и преследование, вибрация, лизание, попытка копуляции), а также время исполнения элементов, несвязанных с ухаживанием (активность (побежка), прининг, покой). Регистрацию начинали через 45 с после помещения муhi в камеру.

В каждой группе тестируали 20 мух: 1 группа — сразу после 5-часовой тренировки, 2 группа — через 2 суток. Для расшифровки и анализа данных использовали специально разработанные компьютерные программы, подробно описанные в работе Н.Г. Камышева с соавторами [11].

Для каждого самца вычисляли индекс ухаживания (ИУ), т.е. время ухаживания самца за самкой, выраженное в процентах от общего времени наблюдения. Для количественной оценки результатов обучения вычисляли индекс обучения (ИО) по следующей формуле:

$$\text{ИО} = [(ИУ_н - ИУ_{эксп}) / ИУ_н] \times 100\% = \\ = (1 - ИУ_{эксп} / ИУ_н) \times 100\%,$$

где ИУ<sub>н</sub> — средний индекс ухаживания для независимых выборок самцов, не имеющих опыта полового поведения, ИУ<sub>эксп</sub> — средний индекс ухаживания для независимых выборок самцов, прошедших тренировку [11].

Полученные результаты представлены в виде диаграмм, на которых отражен рассчитанный по

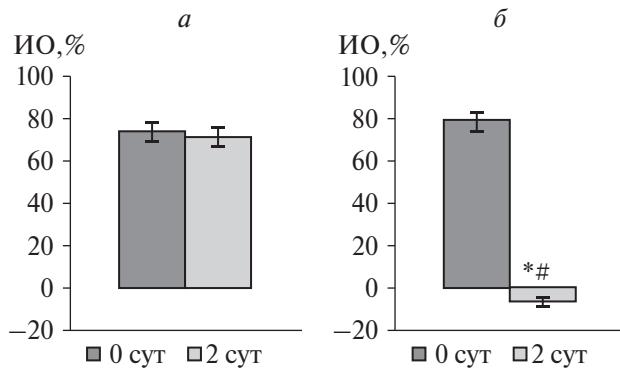
формуле индекс обучения с указанием ошибок средних значений для независимых выборок самцов.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи рандомизационного анализа ( $\alpha_R < 0.05$ ). Выбор метода обусловлен тем, что использование обычных параметрических и непараметрических методов в данном случае затруднено. Рандомизационный анализ имеет преимущества по сравнению как с параметрическими методами, т.к. не зависит от предположений о нормальности распределения исследуемой переменной и равенстве дисперсий сравниваемых выборок, так и с непараметрическими методами, которые основаны на сравнении рангов, т.к. использует точные числовые значения переменных. В случае УРПУ сравнение двух индексов обучения вовлекает не 2, а 4 выборки (вариант 1: наивные самцы и самцы после тренировки; вариант 2: наивные самцы и самцы после тренировки).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены результаты исследования влияния ОСМП Земли (12 часов экспозиции) на когнитивные функции. Выбор продолжительности воздействия связан с тем, что основной массив данных о влиянии ОСМП Земли был получен в этих условиях [10]. В предыдущих исследованиях было показано, что ОСМП Земли вызывает нарушение формирования среднесрочной памяти (3 часа после 30-минутной тренировки), не влияя на способность к обучению. 12 часов в ОСМП Земли с последующей 5-часовой тренировкой не повлияли на способность к обучению линии *CS*. Отметим, что тренировка в целях формирования долгосрочной памяти происходила в условиях нормального магнитного поля, при этом через двое суток ИО оказался достоверно ниже по сравнению с уровнем, характерным для *CS*. Таким образом, эффект ОСМП Земли носит пролонгированный характер и вероятно не влияет на ранние стадии долговременной потенциации.

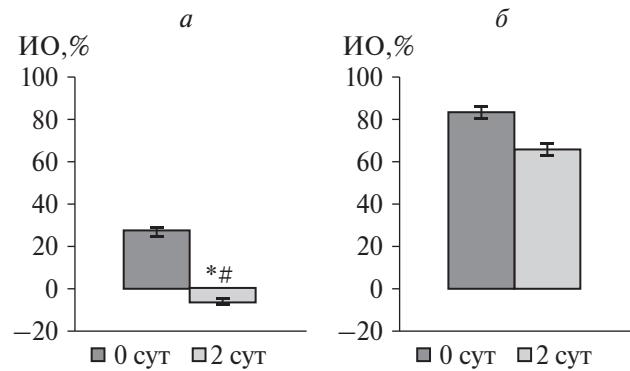
Ранние стадии делятся от нескольких секунд до нескольких часов и зависят, главным образом, от ковалентных модификаций уже существующих белков. Во время ранней потенциации глутамат высвобождается из пресинаптического нейрона и активирует ионотропные AMPA и NMDA рецепторы, что открывает возможность проникновения  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь постсинаптического нейрона. В нормальных условиях  $\text{Ca}^{2+}$  активирует  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ -зависимую протеинкиназу II (CaMKII), которая фосфорилирует субъединицу GluA1 AMPAR, что увеличивает одноканальную проводимость и активирует трафик AMPAR. AMPAR диффундируют в синапсы из других областей мембранны, облегчая дальнейшую передачу импульса. Немедленные модификации цитоскелета и, соответственно,



**Рис. 1.** Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании долгосрочной памяти у линии дикого типа *Canton S*. *a* – интактный контроль, *б* – воздействие ОСМП Земли (12 часов экспозиции). По оси абсцисс: время после завершения тренировки, сут; по оси ординат: ИО – индекс обучения, %. \* – ИО достоверно отличается от интактного контроля; # – ИО в отсроченном teste достоверно ниже, чем в teste сразу после тренировки (двусторонний тест рандомизации,  $\alpha_R < 0.05$ ).

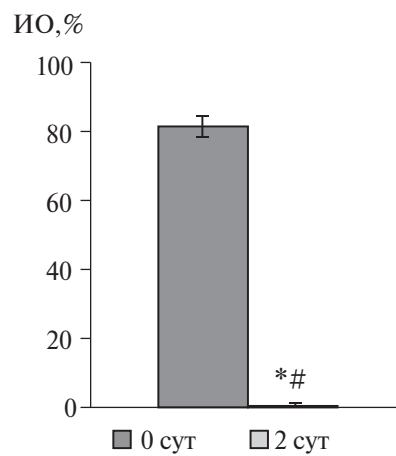
шипиков дендритов, независимые от синтеза белка, также запускаются увеличением внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  (активация каскада тирозин и Src киназ – Rho и Ras GTPases – LIMK – динамика актина) [16]. Учитывая многочисленные литературные данные о влиянии ОСМП Земли на  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, можно предположить, что внутриклеточное содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке недостаточно для развития событий долговременной потенциации в полной мере. В работах С.В. Сурмы с соавторами показано, что в ОСМП Земли снижается уровень высвобождения  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума [17]. Вместе с тем, эндоплазматический ретикулум взаимодействует с плазматической мембраной, тем самым играя важную роль в  $\text{Ca}^{2+}$ -опосредованной передаче внеклеточных сигналов внутрь клетки, включая ядро [18]. Возможной мишенью, согласно нашим данным [10, 19], является актиновый цитоскелет, что снижает эффективность синаптической трансдукции. Наши данные о нарушении формирования памяти в ОСМП согласуются с работами B. Zhang с соавторами о развитии амнезии в генерации дрозофил, выращенных в условиях гипомагнитного поля [20].

К наиболее интересным результатам привели опыты с тренировкой мух в ОСМП Земли (рис. 2). Оказалось, что если тренировать самцов на свету, то происходит формирование долгосрочной памяти и таким образом преодолевается стрессорное воздействие (рис. 2*б*). В темноте, по-видимому, блокируются процессы формирования долгосрочной памяти (рис. 2*а*). Эффект света не является пролонгированным, при обучении самцов в условиях нормального магнитного поля после 5-часового



**Рис. 2.** Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания у линии дикого типа *Canton S* при тренировке в ОСМП Земли. *а* – тренировка в темноте, *б* – тренировка на свету. По оси абсцисс: время после завершения тренировки, сут; по оси ординат: ИО – индекс обучения, %. \* – ИО достоверно отличается от интактного контроля; # – ИО в отсроченном teste достоверно ниже, чем в teste сразу после тренировки (двусторонний тест рандомизации,  $\alpha_R < 0.05$ ).

пребывания в ОСМП Земли на свету процессы, связанные с долговременной потенциацией, не восстанавливаются (рис. 3). Только сочетание света и обучения дает положительный результат, что позволяет предположить одностороннюю направленность этих процессов и их воздействие на мишень, функция которой нарушена или модифицирована в ОСМП Земли. Поговорка “ученье – свет” получает экспериментальное подтверждение.



**Рис. 3.** Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания у линии дикого типа *Canton S* при воздействии ОСМП Земли (5 часов экспозиции на свету). По оси абсцисс: время после завершения тренировки, сут; по оси ординат: ИО – индекс обучения, %. \* – ИО достоверно отличается от интактного контроля; # – ИО в отсроченном teste достоверно ниже, чем в teste сразу после тренировки (двусторонний тест рандомизации,  $\alpha_R < 0.05$ ).

Известно, что формирование долгосрочной памяти связано с синтезом белка. Высокий уровень  $\text{Ca}^{2+}$  ранних этапов потенциации активирует сигнальные каскады, опосредованные РКА, РКС и митоген-активируемыми протеинкиназами (МАРК), которые затем активируют факторы транскрипции. Наиболее изученный из них CREB представляет собой фактор транскрипции, который инициирует транскрипцию группы генов, содержащих CREB-зависимые элементы [16]. В темноте, в условиях ОСМП, уровень  $\text{Ca}^{2+}$ , по-видимому, недостаточен для запуска синтетических процессов консолидации памяти. Фактор света привносит необходимые изменения для долгосрочных изменений потенциации. Известно, что у рыбок данно активированные светом криптохромы, которые не утрачивают светочувствительность (в том числе у дрозофилы), активируют нижестоящий РКС-зависимый сигнальный путь МАРК, что в свою очередь увеличивает фосфорилирование CREB [21]. У дрозофилы МАРК p38 является компонентом циркадной регуляции [22]. Согласно литературным данным, активность часовых нейронов I-LNvS необходима для формирования памяти с участием CREB, и именно период консолидации памяти зависит от циркадных ритмов. Тренировка и консолидация в парадигме УРПУ в темноте не приводила к нарушениям формирования памяти, что согласуется и с нашими пилотными экспериментами. Напротив, если мух тренировали на свету, а потом помещали в темноту, то процессы консолидации нарушались [23, 24]. В нашем случае и тренировка, и консолидация производилась либо на свету, либо в темноте, поэтому нарушение долгосрочной памяти в варианте с тренировкой в темноте связана с повреждающим действием ОСМП Земли. Известно, что даже непродолжительная инкубация слепышей Анселла в гипомагнитном поле изменяет экспрессию белка c-Fos (белка, регулирующего развитие нейронов, универсального маркера нейрональной активности) в разных отделах мозга [25].

Вместе с тем интересно посмотреть на результаты эксперимента и с другой точки зрения. Мы знаем, что светочувствительным сенсором магнитного поля являются криптохромы, принцип действия которых связан с изменением спина радикальных пар. Незначительные изменения в спиновой динамике, индуцированные слабым магнитным полем (переход из синглетного состояния в триплетное), могут заметно повлиять на метаболические процессы, в нашем случае на синтез белка [26]. Показано, что динамика электронных пар криптохромов определяет и синхронизацию циркадных ритмов млекопитающих. В этом случае криптохромы локализуются в ретине глаз [27]. Можно предположить, что фотоиндуktionия радикальных пар в криптохроме изменяет спиновую динамику характерную для ОСМП Земли, что соответственно скажется на

синтетических процессах, сопутствующих долговременной потенциации. Из этого вытекает следствие, а именно – участие в формировании долгосрочной памяти процессов, описываемых квантовой динамикой электронных и ядерных спинов переходных радикальных молекул.

В настоящее время механизмом радикальных пар (МРП) в отношении различных явлений в мозге заинтересовались многие исследователи. МРП объясняет, как квантовые эффекты могут влиять на биохимическую и клеточную передачу сигналов. Модель радикальных пар может дать правдоподобное объяснение эффектам магнитного поля, наблюдаемым при активации NMDAR, влияния гипомагнитного поля на нейрогенез и на реорганизацию микротрубочек [28]. Известно, что радикальные пары могут генерировать активные формы кислорода, которые связывают МРП с окислительно-восстановительными процессами, что объясняет влияние гипоксии на циркадные часы [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Удалось продемонстрировать роль обучения в нивелировании последствий стрессорного воздействия. Важно, что это произошло на основе условно-рефлекторной деятельности без использования фармакологических препаратов. Постановка опыта с использованием intimno связанных механизмов действия ОСМП Земли и света на живые организмы и заведомо известной мишенью действия стрессорного фактора позволило предположить, что условно-рефлекторная деятельность на свету существует на ту же мишень, что и ОСМП Земли, нивелируя его действие. В связи с этим было сформулировано предположение о роли МРП как в преодолении стресса, так и в механизмах формирования памяти. Дальнейшие исследования в этом направлении с учетом полученных ранее данных [30] и линий с дифференциальной экспрессией CRY в разработанных нами экспериментальных условиях позволят приблизиться к пониманию роли МРП в формировании когнитивных функций и, таким образом, будут способствовать применению неинвазивных методов в терапии патологий формирования памятного следа.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

**Этическое одобрение.** Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований. Исследование не было предварительно зарегистрировано.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лобашев М.Е.* // О направленном формировании свойств высшей нервной деятельности в онтогенезе. Труды I и II совещания “Вопросы физиологии сельскохозяйственных животных”. М.-Л., 1957, с. 33–39.
2. *Лобашев М.Е., Савватеев В.Б.* // Физиология суточного ритма животных. М., Л.: Изд-во АН СССР, 1959. 259 с.
3. *Agrawal P., Houl J.H., Gunawardhana K.L., Liu T., Zhou J., Zoran M.J., Hardin P.E.* // Curr Biol. 2017. V. 16. P. 2431–2441.
4. *Karki N., Vergish S., Zoltoyski B.D.* // Protein Science. 2021. V. 30. № 8. P. 1521–1534.
5. *Thöni V., Oliva R., Mauracher D., Egg M.* // Chronobiology International. 2021. V. 38. № 8. P. 1120–1134.
6. *Zatsepina O.G., Nikitina E.A., Shilova V.Y., Chuva-kova L.N., Sorokina S., Vorontsova J.E., Tokmacheva E.V., Funikov S.Y., Rezyykh A.P., Evgen'ev M.B.* // Cell Stress and Chaperones. 2021. V. 26. № 3. P. 575–594.
7. *Damulewicz M., Mazzotta G.M.* // Front Physiol. 2020. V. 11. Art. 99.
8. *Никитина Е.А., Васильева С.А., Щеголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В.* // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. Т. 72. № 6. С. 783–799.
9. *Solov'yov I.A., Domratcheva T., Schulten K.* // Scientific Reports. 2014. V. 4. Art. 3845.
10. *Vasilieva S.A., Tokmacheva E.V., Medvedeva A.V., Ermilova A.A., Nikitina E.A., Shchegolev B.F., Surma S.V., Savvateeva-Popova E.V.* // Cell and Tissue Biology. 2020. V. 14. № 3. P. 178–189.
11. *Kamyshev N.G., Iliadi K.G., Bragina J.V.* // Learning and Memory. 1999. V. 6. № 1. P. 1–20.
12. *Журавлев А.В., Никитина Е.А., Савватеева-Попова Е.В.* // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 76–92.
13. *Redt-Clouet C., Trannoy S., Boulanger A., Tokmacheva E., Savvateeva-Popova E., Parmentier M-L., Preat T., Dura J-M.* // European Journal of Neuroscience. 2012. V. 35. P. 1684–1691.
14. *Никитина Е.А., Журавлев А.В., Савватеева-Попова Е.В.* // Интегративная физиология. 2021. Т. 2. № 1. С. 49–60.
15. *Никитина Е.А., Медведева А.В., Герасименко М.С., Проников В.С., Сурма С.В., Щеголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В.* // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017. Т. 67. № 2. С. 246–256.
16. *Ortega-de San Luis C., Ryan T.J.* // JBC Reviews. 2022. V. 298. № 101866. P. 1–23.
17. *Surma S.V., Belostotskaya G.B., Shchegolev B.F., Stefanov V.E.* // Bioelectromagnetics. 2014. V. 35. P. 537–546.
18. *Stutzmann G.E., Mattson M.P.* // Pharmacol Rev. 2011. V. 63. № 3. P. 700–727.
19. *Медведева А.В., Реброва А.В., Заломаева Е.С., Тураева С.К., Никитина Е.А., Токмачева Е.В., Васильева С.А., Щеголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В.* // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2022. Т. 58. № 1. С. 34–42.
20. *Zhang B., Lu H., Xi W., Zhou X., Xu S., Zhang K., Jiang J., Li Y., Guo A.* // Neuroscience Letters. 2004. V. 371. P. 190–195.
21. *Yu C-J., Gao Y., Willis C.L., Li P., Tiano J.P., Nakamura P.A., Hyde D.R., Li L.* // Journal of Neuroscience Research. 2007. V. 85. P. 488–496.
22. *Dusik V., Senthilan P.R., Mentzel B., Hartlieb H., Wülbbeck C., Yoshii T. et al.* // PLoS Genet. 2014. V. 10. № 8. Art. e1004565.
23. *Inami S., Sato S., Kondo S., Tanimoto H., Kitamoto T., Sakai T.* // Journal of Neuroscience. 2020. V. 40. № 7. P. 1427–1439.
24. *Yin J.C.P., Cui E., Hardin P.E., Zhou H.* // Front Syst Neurosci. 2023. V. 17. Art. 1129152.
25. *Sarimov R.M., Serov D.A., Gudkov S.V.* // Biology. 2023. V. 12. Art. 1513.
26. *Rodgers C.T., Hore, P.J.* // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009. V. 106. P. 353–360.
27. *Abeyrathne C.D., Halgamuge M.N., Farrell P.M.* // World Acad Sci Eng Tech. 2010. V. 64. P. 18–23.
28. *Nair P.S., Zadeh-Haghghi H., Simon C.* // Scientific Reports. 2024. V. 14. Art. 3628.
29. *Thoeni E.Y., Dimova T., Kietzmann R.J., Usselman M.* // Redox Biol. 2024. V. 72. Art. 103152.
30. *Karovetskaya D.M., Medvedeva A.V., Tokmacheva E.V., Vasilyeva S.A., Rebrova A.V., Nikitina E.A., Shchegolev B.F., Savvateeva-Popova E.V.* // Neurochemical Journal. 2024. V. 18. № 1. P. 36–46.

## Long-Term Memory: The Role of Light and Learning in Coping with Stress in *Drosophila Melanogaster*

E. V. Tokmacheva<sup>1</sup>, A. V. Medvedeva<sup>1</sup>, B. F. Schegolev<sup>1</sup>, E. A. Nikitina<sup>1, 2</sup>,  
and E. V. Savvateeva-Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Herzen Russian State Pedagogical University, St. Petersburg, Russia

The formation of a conditional connection allows the organism to change its reactions to various environmental factors, combining and mobilizing the necessary internal adaptive processes. It is assumed that there are common mechanisms underlying the formation of adaptive processes – stress response and learning. To develop methods for non-invasive correction of nervous system pathologies at a model object of genetics – *Drosophila*, the relationship of adaptive mechanisms of the formation of a conditional connection and the development of a stressor reaction to the weakening of the Earth's magnetic field in light: dark conditions was studied. The role of learning and lighting in overcoming stress in connection with the formation of long-term memory in the paradigm of conditioned courtship suppression was revealed. Within the framework of quantum dynamics of electronic and nuclear spins of transition states of radical molecules, the hypothesis of their participation in the formation of long-term memory is considered.

*Keywords:* learning, memory, cryptochromes, magnetic field, lighting, radical pair mechanism