

УДК 159.9.07
ББК 88.3
К57

Все права защищены. Любое использование материалов данной книги полностью или частично без разрешения правообладателя запрещается

Ответственные редакторы сборника:
Б.М. Величковский, В.В. Рубцов, Д.В. Ушаков

Редакционная коллегия серии:

Б.М. Величковский (председатель), В.Д. Соловьев (зам. председателя), Д.В. Ушаков (зам. председателя), Ю.И. Александров, В.М. Аллахвердов, К.В. Анохин, В.А. Барабанщиков, Д. Канеман, А.А. Кибрик, В.А. Лекторский, С.В. Медведев, Г.С. Осипов, М. Познер, В.Г. Редько, Х. Риттер, Дж. Риццолатти, Т.Н. Ушакова, Ф. Хайтович, М.А. Холодная, Т.В. Черниговская, Ю.Е. Шелепин

К 57 Когнитивные исследования : сборник научных трудов. Вып. 6 / под ред. Б.М. Величковского, В.В. Рубцова, Д.В. Ушакова – М. : Издательство ГБОУ ВПО МГППУ, 2014. – 278 с.

ISBN 978-5-94051-155-1

УДК 159.9.07
ББК 88.3

Серия «Когнитивные исследования» основана в 2006 г. с целью публикации сборников статей, посвященных актуальным проблемам когнитивной науки. Выпуск 6 приурочен к проводимой в этом году 6-ой Международной конференции по когнитивной науке и включает четыре тематических раздела: Общие вопросы когнитивной эволюции, Внимание в процессах восприятия и коммуникации, Нейрофизиологические основы когнитивной активности, Научные обзоры «Когнитивных исследований». Настоящий выпуск будет интересен психологам, лингвистам, нейрофизиологам, специалистам в области искусственного интеллекта и других наук, связанных с изучением процессов познавательной активности.

- © ГБОУ ВПО «Московский городской психолого-педагогический университет», 2014
- © Межрегиональная ассоциация когнитивных исследований, 2014

Нейронное обеспечение научения и памяти¹

**Ю. И. Александров, А. Г. Горкин,
А. А. Созинов, О. Е. Сварник,
Е. А. Кузина, В. В. Гаврилов**
Институт психологии РАН
yuraalexandrov@yandex.ru

В настоящей статье рассматриваются системные закономерности, лежащие в основе научения и динамики памяти. В качестве нейронных механизмов научения и консолидации памяти рассматривается становление новых специализаций нейронов относительно систем вновь формируемых поведенческих актов. Становление новых специализаций в процессе индивидуального развития оценивается как продолжение филогенеза. Рассматриваются особенности нейронного обеспечения поведения на последовательных стадиях научения, у представителей разных видов и у индивидов одного вида, имеющих разную историю формирования внешне сходного поведения. Обсуждается роль процессов селекции, реконсолидационных модификаций ранее сформированной памяти, экспрессии генов, нейрогенеза и апоптоза в научении. Обосновывается системная трактовка феномена долговременной потенциации. В заключение предлагается обобщающая схема, в которой представлены варианты и этапы формирования памяти.

Ключевые слова:

память, научение, консолидация памяти, реконсолидация памяти, апоптоз, нейрогенез, специализация нейронов, системогенез, экспрессия генов, долговременная потенциация

Neuronal subserving of learning and memory

**Yu. I. Alexandrov, A. G. Gorkin,
A. A. Sozinov, O. E. Svarnik,
E. A. Kuzina, V. V. Gavrilo**
Institute of psychology, RAS
yuraalexandrov@yandex.ru

This article discusses systemic regularities of learning and memory dynamics. As neural mechanisms of learning and memory consolidation we consider appearance of neurons specialized in relation to systems of newly formed behavioral acts. The rise of new specialization in the process of individual development is evaluated as a continuation of the phylogeny. Neuronal subserving of learning and memory processes depends on learning stages and learning history, and also varies in different species albeit overt behavior in all these cases may look similar. We reconsider roles of processes of neuronal selection, reconsolidational modifications of previously formed memory, gene expression, neurogenesis and apoptosis in learning. Systemic interpretation of the phenomenon of long-term potentiation is also suggested. In conclusion, the article presents a summarizing scheme of memory formation through different options and stages.

Keywords:

memory, learning, memory consolidation, memory reconsolidation, apoptosis, neurogenesis, specialization of neurons, systemogenesis, gene expression, long-term potentiation

¹ Исследование поддержано грантами РГНФ (№ 14-06-00155а) и РФФИ (№14-06-00404а; № 12-06-00077а).

Введение

Задача настоящей статьи – рассмотреть экспериментальные данные и концепции, описывающие динамику памяти: ее формирование *de novo* (при научении) и процессы последующей актуализации и реорганизации. Поскольку системно-эволюционные представления, которые служат методологической базой предлагаемого рассмотрения, существенно отличаются от традиционных, рассмотрим первые подробнее.

1. Теория функциональных систем

Системно-эволюционные представления сформулированы в системной психофизиологии, которая является развитием теории функциональных систем (ТФС). В ТФС было разработано понятие о системообразующем факторе, который, ограничивает степени свободы элементов системы, создавая упорядоченность их взаимодействия, и оказывается изоморфным для всех систем, позволяя использовать понятие системы для анализа самых разных объектов и ситуаций. Этим фактором является *результат* системы – полезный приспособительный эффект в соотношении организма и среды, достигаемый при реализации системы. Таким образом, в качестве детерминанты поведения с точки зрения ТФС рассматривается *не прошлое по отношению к нему событие – стимул, а будущее – результат*.

Каким образом результат – событие, которое наступит в будущем, может детерминировать текущую активность, быть ее причиной? П.К. Анохин решил этот «временной парадокс», используя понятие о модели будущего результата – цели, которая и выступает в качестве такой детерминанты, и разработав представление об акцепторе результатов действия, формируемом до реального появления результата и содержащем его прогнозируемые параметры. Таким образом, Анохин устранил противоречие между каузальным и телеологическим описанием поведения, сделал последнее приемлемым, в том числе и для «каузалистов», т.е. тех исследователей, которые считают, что наука имеет дело только с причинностью и без нее невозможно никакое объяснение, никакой закон (Бунге 1962).

В ТФС утверждается, что для понимания активности индивида следует изучать не «функции» отдельных органов или структур мозга в их традиционном понимании (как непосредственных отправлений того или иного субстрата, в том числе нервного: сенсорная функция, моторная, мотивационная, когнитивная и пр.), а организацию целостных соотношений индивида со средой для получения конкретного результата². Рассмотрев функцию как достиже-

² В последнее время под давлением получаемого в нейронауках фактического материала авторы (по всей видимости, не знакомые с ТФС, сформулированной в первой половине прошлого века (см., напр., в Anokhin, 1974)), приходят к убеждению, что необходимо отказаться от традиционных представлений о вовлечении отдельных структур мозга в специфические перцептивные (сенсорные), когнитивные и исполнительные (моторные) функции; активность всех структур мозга обеспечивают процессы, лежащие в основе реализации поведения: актуализацию наборов систем, их селекцию (Cisek, Kalaska 2010).

ние этого результата, П.К.Анохин определил функциональную систему как комплекс избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношение приобретает характер взаимодействия, направленного на получение полезного результата. Подобная «системная» функция не может быть локализована. Она соотносима только с организмом как целым, взаимодействующим со средой.

2. Системная психофизиология

Многолетние исследования, проводимые нашим коллективом, привели к формированию научной школы (Александров, Шевченко 2004), системно-эволюционного подхода (Швырков 1988, 2006 Александров, Крылов 2005; Александров 2009) и новой дисциплины: системной психофизиологии. Одним из наиболее важных этапных результатов на этом пути явилось системное решение психофизиологической проблемы. Его суть в том, что психические явления, характеризующие организм и поведенческий акт как целое, и нейрофизиологические явления, протекающие на уровне отдельных элементов, сопоставимы только через информационные системные процессы, т.е. процессы организации элементарных «механизмов» в функциональную систему. Иначе говоря, психические явления не могут быть напрямую сопоставлены с локализуемыми элементарными физиологическими явлениями (как это делается в традиционной физиологии и психологии), а только с процессами их организации. При этом психологическое и физиологическое описание поведения оказываются частными описаниями одних и тех же системных процессов.

Следует подчеркнуть, что приведенное системное решение психофизиологической проблемы является принципиально антиредукционистским³ (подробнее см. в Александров 2004б, 2005; Швырков 2006). Иначе говоря, логика этого решения определяет невозможность «теоретического редукционизма» (интерпретация закономерностей одного уровня в терминах теорий другого уровня; см. классификацию типов редукционизма в Dudai 2002), проще говоря, сведения психического к физиологическому.

Специфические задачи системной психофизиологии, состоят в изучении закономерностей формирования и реализации систем, их таксономии, динамики межсистемных отношений в поведении.

Поскольку системная психофизиология отвергает парадигму реактивности, формулируя в рамках парадигмы активности положение о направленной в будущее активности не только индивида, но и отдельных нейронов

³ Антиредукционистский характер приведенного системного решения психофизиологической проблемы можно оценить как очень важную особенность последнего. Эта важность может быть продемонстрирована, например, при обращении к одной из ключевых проблем психологии – проблеме сознания. Утверждается, что именно потому, что «современная наука есть редукционистское, аналитическое представление о сложных явлениях, а субъективная природа сознания не поддается упрощению, ...теория [сознания] находится для нас вне пределов досягаемости» (Кандель 2012, с. 551).

(см. ниже), постольку она обеспечивает возможность избавиться также и от эклектики, часто появляющейся при привлечении для объяснения организации целенаправленного поведения представлений о рефлекторных механизмах (см. в Александров и др. 1999).

Парадигма активности. Рассмотрение поведения как направленного в будущее, включает понимание активности как принципиального свойства живой материи; конкретная же форма проявления активности зависит от уровня организации этой материи (Анохин 1978). Принцип активности утверждает, что действие индивида направлено в будущее, имеет свою цель (модель результата) и ею обусловлено. Детерминация действия имеет внутреннюю по отношению к индивиду природу.

В классическом варианте ТФС включает понятие «пускового стимула». При этом предполагается, что вся организация процессов в системе, определяется тем, какой результат достигается данной системой. А стимул лишь «запускает» уже сложившую интеграцию элементов, является своеобразным триггером. И лишь к этому сводится его значение. Кажущаяся необходимость использования понятия «стимул» *отпадает* при рассмотрении поведенческого акта не изолировано, а как компонента поведенческого континуума: последовательности актов, совершаемых индивидом на протяжении его жизни. Следующий акт в континууме реализуется после достижения и оценки результата предыдущего акта. Эта оценка – необходимая часть процессов организации следующего акта (афферентный синтез и принятие решения), которые, таким образом, могут быть рассмотрены как процессы перехода от одного акта к другому. Места для стимула в таком континууме нет. С теми изменениями среды, которые традиционно рассматриваются как стимул для данного акта, в дефинитивном поведении связано предыдущее поведение, в рамках которого эти изменения ожидалось, предвиделись в составе модели будущего результата – цели. В случае если возникает неожиданное изменение среды, которое не предвиделось в рамках предшествующего ему поведения, данное изменение может обусловить разные варианты модификации континуума (Александров 2004а), например, повтор прерванного акта или устранение возникшего рассогласования за счет системогенеза (см. далее «**В начале формирования памяти – рассогласование**»).

Активный нейрон. В парадигме активности кардинально меняется не только понимание функционирования целостного индивида, но и отдельной клетки многоклеточного организма. С позиции парадигмы реактивности в основе реакции лежит проведение возбуждения по рефлекторной дуге (или сети). Нейрон при этом оказывается элементом, входящим в рефлекторную дугу, а его функция – обеспечением проведения возбуждения. Тогда логично рассмотреть импульсацию нейрона так: ответ на стимул, подействовавший на некоторую часть поверхности нервной клетки, может распространяться дальше по клетке и действовать как стимул на другие нервные клетки.

Приведение представления о детерминации активности нейрона в соответствие с требованиями системной парадигмы было достигнуто отказом от рассмотрения импульсации нейронов как реакции на синаптический приток и принятием положения о том, что нейрон, как и любая живая клетка, реализует генетическую программу, нуждаясь при этом в метаболитах, поступающих к нему от других клеток (Швырков 2006). В связи с этим последовательность событий в функционировании нейрона становится аналогичной той, которая характеризует активный целенаправленный организм, а его импульсация – аналогичной действию индивида (Александров и др. 1999; Александров 2008). *Активность нейрона с этих позиций рассматривается как средство изменения соотношения со средой, направленное в будущее «действие», которое обуславливает устранение рассогласования между «потребностями» клетки и ее микросредой.* Сам же нейрон предстает не как «проводник» или «сумматор», а как организм в организме, обеспечивающий свои «потребности» за счет метаболитов, поступающих от других элементов.

Нейрон обеспечивает «потребности» своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Формирование подобных объединений выступает как метаболическая кооперация нейронов. Рассмотрение нейрона как организма в организме *соответствует эволюционным представлениям* о значительном сходстве между закономерностями обеспечения жизнедеятельности нейрона и одноклеточного организма. Показано, что одноклеточные организмы в колониях, как и клетки многоклеточного организма, обеспечивают дыхание, питание и другие функции сообщества за счет кооперации; метаболизмы отдельных организмов синхронизируются (см., напр., в [Weber et al. 2012](#)). Удовлетворение всего спектра метаболических «потребностей» клеток многоклеточного организма обеспечивается разнообразием реализуемых актов. Имеются аргументы в пользу того, что нейрон активен не только в процессе поддержания жизнедеятельности, но и при «альтруистическом суициде» – апоптозе (см. ниже).

Импульсация нейрона прекращается или снижается по частоте при достижении организмом результата, который на уровне отдельного нейрона выступает как получение последним потребных метаболитов из его микросреды. Новый подход к пониманию функционирования нейрона требует и нового подхода к исследованию нейронных механизмов обучения и памяти (Швырков 1987; Александров 2012).

3. Формирование памяти при научении и системная структура поведения

3.1. Системогенез

Наряду с идеей системности, к основным идеям, лежащим в истоках ТФС, относится идея развития, воплощенная в концепции *системогенеза*, в соответствии с которой утверждается, что гетерохронии в закладках и темпах формирования отдельных морфологических компонентов организма на ранних этапах

индивидуального развития связаны с необходимостью образования «общеорганизменных» целостных функциональных систем, которые требуют вовлечения множества разных элементов из самых разных органов и тканей (Анохин 1975).

В рамках ТФС уже довольно давно (Швырков 1978; Судаков 1979) было обобщено представление о том, что системогенез имеет место и у взрослых, так как формирование нового поведенческого акта есть формирование новой системы, а также о том, что принципиальным для понимания различий роли отдельных нейронов в обеспечении поведения является *учет истории его формирования* (Alexandrov, Alexandrov 1982; Александров 1989), т.е. истории последовательных системогенезов, и разработаны системно-эволюционная теория и системно-селекционная концепция научения (Shvyrtkov 1986; Швырков 2006). Этой концепции созвучны идеи Дж. Эдельмана (Edelman 1987) о том, что в основе формирования нейронных объединений – селекция (отбор из множества клеток мозга нейронов с определенными свойствами), а не индукция (изменение свойств, «инструктирование» клеток соответствующими сигналами-стимулами). Тот же принцип – селекции (но с другой временной шкалой) – лежит в основе эволюционных и иммунных процессов.

По Эдельману селекция имеет место уже при созревании мозга в раннем онтогенезе, в процессе которого множество нейронов гибнет. Отобранные при этом клетки составляют *первичный ассортимент*. *Вторичный ассортимент* формируется в результате второго этапа селекции, происходящей при научении в процессе поведенческого взаимодействия со средой.

Ж.-П. Шанже также выделяет два этапа селекции: «нейронный дарвинизм» на самых ранних стадиях онтогенеза, включая пренатальный период, когда, по его мнению, происходит отбор синапсов, обеспечивающих связи между клетками, и «ментальный дарвинизм» – у взрослого, связанный с изменением эффективности синапсов. Здесь единицами отбора, – считает автор, – служат не связи, а совокупности нейронов, способных к совместной согласованной активности, отобранные из элементов, прошедших первый этап селекции (Шанже, Конн 2004).

В основе селекции, как в индивидуальном развитии, так и в эволюции – достижение положительного результата. Мозгу индивида, как отмечает R. Wright (1995), нужен успех (положительный, адаптивный результат), а не «истина». Также и эволюционные силы «ценят» не истину, а выживание вида (Сасиорро, Gardner 1996). В эволюции отбираются не признаки, а целостные организмы, фенотипы по критерию достижения/недостижения результатов, присущих данной фенотипической вариации. Только эти результаты и «видит» естественный отбор (Шмальгаузен 1982; Швырков 2006; Fodor 2007). Отбор, успешность которого определяет качество достигаемых результатов, осуществляются через индивидуальное развитие, включающее формирование «преспециализированных» (см. ниже) и «специализированных» нейронов.

С системных позиций индивидуальное развитие, как уже отмечалось, есть последовательность системогенезов, развертывание которых обеспечивает появ-

ление новых соотношений со средой. Формирование системы в процессе системогенеза рассматривается как формирование нового элемента индивидуального (субъективного) опыта при научении. В основе формирования новых функциональных систем при научении лежит селекция нейронов из «резерва» (предположительно низко-активных или «молчащих» клеток). Эти нейроны могут быть сопоставлены с первичным ассортиментом и обозначены как *преспециализированные* клетки. Из набора этих клеток в процессе научения отбираются те, которые *специализируются* относительно системы формируемого поведенческого акта. Селекция нейронов зависит от особенностей их метаболических «потребностей». Эти нейроны могут быть сопоставлены со вторичным ассортиментом по Эдельману. Специализация нейронов относительно формируемых систем – системная специализация – постоянна. Таким образом, новая система оказывается «добавкой» к ранее сформированным, «наслаиваясь» на них.

То, что при научении происходит скорее вовлечение новых нейронов, чем «переобучение» ранее «обученных», согласуются с данными, полученными в работах ряда лабораторий (Schmidt et al. 1976; Thompson, Best 1990; Wilson, McNaughton 1993; Swadlow, Hicks 1997; Williams et al. 1999; Greenberg Wilson 2004; Brecht et al. 2005; Chestek et al. 2007; Jackson et al. 2007; Fraser, Schwartz 2012) о наличии в мозге животных разных видов большого числа «молчащих» клеток, об увеличении количества активных клеток при обучении, а также о том, что вновь сформированные специализации нейронов остаются неизменными (в эксперименте – в течение всего периода хронической регистрации: недели и даже месяцы).

К настоящему времени накоплены убедительные доказательства наличия неонейрогенеза у взрослых птиц и млекопитающих (Paton, Nottebohm 1984; Carleton et al. 2003), а также в пользу связи нейрогенеза с научением. Так показано, что развертывание научения способствует не только выживанию вновь появившихся нейронов (принцип «используй или потеряешь»; Kempermann et al. 1988), но и интенсификации пролиферации (Prickaerts et al. 2004), а искусственное угнетение нейрогенеза нарушает формирование памяти (Shors et al. 2001). Эти и другие (Frankland et al. 2013) сходные с ними данные позволяют предполагать, что неонейрогенез вносит вклад в процессы системогенеза (рис. 1). Сходную точку зрения высказывал Е.Н. Соколов (2004). Итак, по-видимому, наряду с рекрутированием клеток «резерва» и вновь появившиеся во взрослом мозгу нейроны специализируются относительно формируемых при научении систем.

Неонейрогенез может иметь значение и для пополнения наборов нейронов первичного и/или вторичного ассортиментов в условиях патологии (Хуе 1998) (рис.1). Пополнение, компенсирующее гибель нейронов, в том числе преспециализированных клеток, может происходить, возможно, и в норме. Высокая степень гипотетичности этого предположения подчеркивается знаком вопроса на рис. 1.

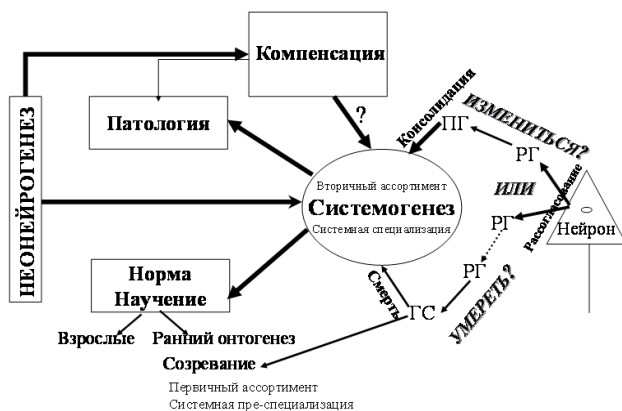


Рис. 1. Умереть или измениться? Теоретическая схема.

РГ – «ранние» гены, ПГ – «поздние» гены, ГС – гены «смерти». Пояснения см. в тексте

3.2. Формирование специализаций в индивидуальном развитии как продолжение филогенеза

Появление нервной системы

– «революционный» момент в эволюционном развитии потому, что он связан с принципиальным возрастанием сложности и индивидуализированности поведения. При сопоставлении усложнения организмов в филогенезе и общей величины генома не выявляется очевидной, прямой связи (Gregory 2001), во всяком случае, если не исключать из анализа ДНК «лишние», «мусорные» части (Марков и др. 2010). Филогенетическому усложнению организмов соответствует в большей степени нарастание у них числа типов клеток разной специализации (Bonner 1988). При этом именно с появлением и развитием нервной системы, во-первых, принципиально возрастает число существенно различающихся клеточных специализаций. Разнообразие клеточных специализаций в развитой нервной системе трудно перечислимо и, видимо, огромно. Во-вторых, поскольку специализация нейронов устанавливается в отношении элементов индивидуального опыта — систем, формируемых в индивидуальном развитии, в том числе — в отношении индивидуально-специфических систем⁴, постольку число различающихся наборов клеточных специализаций становится равно числу индивидов. Иначе говоря, у каждого индивида – свой, «индивидуальный», хотя и культуроспецифичный (см. в Александров, Александрова 2007, 2009, 2010). Спектр принципиально возможных типов специализации зависит от того, к какому виду принадлежит данный индивид, и задается преспециализацией нейронов (образование первичного ассортимента), формирующихся в процессе раннего онтогенеза. Как было

⁴ Подчеркнем, что индивидуально-специфичными чертами обладает и свойственное всем особям данного вида поведение, формирующееся в конкретных условиях жизни данного индивида, например, сосание (см. в Александров 1989).

уже отмечено, нейроны в составе первичного ассортимента делают индивида способным к реализации целых классов соотношений со средой — «потенциальная психика» по А. Н. Северцову (1922). Эти классы представляют собой детерминированные особенностями первичного ассортимента диапазоны разных поведенческих возможностей, а не комплекты конкретных актов. Какой именно акт в границах возможностей данного класса будет сформирован в процессе системогенеза индивидом, определяется обстоятельствами его неповторимого индивидуального развития. Набор системных специализаций нейронов (вторичный ассортимент) у каждого индивида уникален.

В рамках рассмотрения индивидуального развития как формирования все новых системных специализаций **онтогенез** может быть оценен как *продолжение в течение жизни индивида филогенетической линии развития, состоящей в нарастании числа типов клеточной специализации*, т. е. как продолжение филогенеза (ср. с филэмбриогенезом в Северцов 2012).

3.3. Паттерны специализаций нейронов у представителей разных видов, обученных внешне одинаковому поведению

В исследованиях, проводимых в нашей лаборатории, осуществляется регистрация спайков отдельных нейронов в ходе выполнения животными циклического поведения (подробнее см. ниже), сформированного в процессе научения. Специализация нейрона относительно системы определяется путем вычисления вероятности активации нейрона в одном или нескольких актах циклического поведения. Если эта вероятность для одного или нескольких актов оказывается равна единице, данный нейрон считается специализированным, а его активация — «специфической» (подробнее см., напр., Alexandrov et al. 2013). Пример такой активации специализированного нейрона, появляющейся при повороте животного в сторону кормушки, представлен на рис. 2.

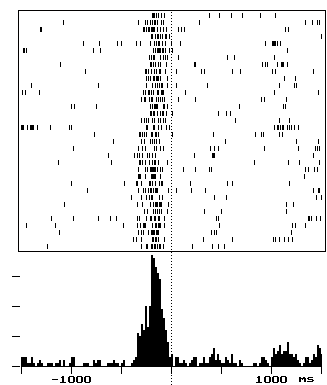


Рис. 2. Активация специализированного нейрона цингулярной коры, появляющаяся при повороте животного (кролика) в сторону кормушки.

Вероятность активации нейрона 4с20 при повороте животного равна единице. Сверху: raster спайковой активности (вертикальная черточка — спайк; ряд спайков по горизонтали — спайковая активность в отдельной реализации) в последовательных циклах поведения, построенные относительно момента перемещения головы животного вдоль середины стенки камеры при движении к кормушке (обозначен вертикальной пунктирной линией). Внизу: гистограмма активности нейрона (по оси ординат — число спайков в бине, ширина бина 20 миллисекунд, горизонтальные штрихи слева отмечают десятки спайков).

С одной стороны, как это было сказано выше, нейроны специализированы относительно систем,

направленных на достижение результатов. С другой – индивид отражает не физический мир как таковой, а свое с ним соотношение. Это отражение субъективно, оно зависит от целей индивида, особенностей его индивидуальной истории развития и может быть охарактеризовано через индивидуальную структуру памяти (см. ниже). Любой индивид независимо от его видовой принадлежности является “сгустком” фило- и онтогенетической памяти. Отсюда логично предполагать, что структура памяти разных индивидов (манифестируемая паттерном специализации нейронов разных областей мозга⁵), а тем более представителей разных видов, обучаемых в условиях одинаковой «результативной» среды (одно и то же инструментальное пищедобывательное поведение) окажется как сходной, так как будет связана с одинаковой результативной средой, так и различающейся – в связи с видовыми особенностями. Мы сопоставили у крыс и кроликов паттерны поведенческой специализации нейронов цингулярной коры (кролики: заднее цингулярное поле, 29d; Vogt et al. 1986; крысы: ретроспленальная кора; Paxinos, Watson 1997) и моторной областей коры. Сопоставление паттернов специализации нейронов в гомологичных (Vogt et al. 1986; Vogt, Paxinos 2014) областях мозга животных разных видов может помочь в определении общих и различных характеристик структуры их памяти и тем самым послужить проверкой данного предположения. Животные были обучены сходным образом добывать пищу в одной и той же экспериментальной клетке, при этом в экспериментах с крысами, учитывая меньшие размеры крыс, клетка была уменьшена на треть за счет перемещения стенки и приближения педалей к кормушкам. Подробно экспериментальный дизайн, процедура обучения и регистрации многократно описаны ранее (см., напр., Alexandrov et al. 1990b, 2013). Вкратце, они были следующими: животных обучали нажимать на педали, расположенные в двух углах четырехугольной экспериментальной клетки, для получения порции пищи в соответствующих этим педалям разных кормушках, расположенных в двух других углах. Поведение выглядело как циклическая многократно повторяющаяся последовательность актов. В каждом цикле нами выделялись акты захвата пищи в кормушке, подход к педали, нажатие на педаль и подход к кормушке. Выделение именно этих актов связано с процедурой обучения, поскольку именно в этой последовательности происходило обучение животных. Проанализирована активность 263 нейронов, зарегистрированная у 10 капюшонных крыс (158 нейронов в цингулярной области коры у 6 крыс и 105 – в моторной области коры у 4 крыс), и 464 нейронов – у 13 кроликов (173 нейрона у 6 кроликов и 291 – у 7 кроликов, соответственно). В цингулярной области коры мозга, как кроликов, так и крыс, наибольшее число нейронов оказалось связано с реализацией систем “нового” поведения (сформированного при обучении добывать пищу нажатием на педали), в то время как в моторной области коры мозга преобладают нейроны “старых” систем (активирующиеся, например, в таких актах как любой захват

⁵ Под паттерном системной специализации нейронов данной области мозга понимается конкретный состав систем, по отношению к которым специализированы нейроны данной структуры, и количественное соотношение нейронов, принадлежащих к разным системам.

пищи и непищевых объектов или при движениях). Как у кроликов ($\chi^2=46.23$; $df=1$; $p=0.000$), так и у крыс ($\chi^2=32.23$; $df=1$; $p=0.000$) количество “новых” нейронов в цингулярной коре достоверно (примерно в 7 раз) превышает их число в моторной коре (рис. 3).

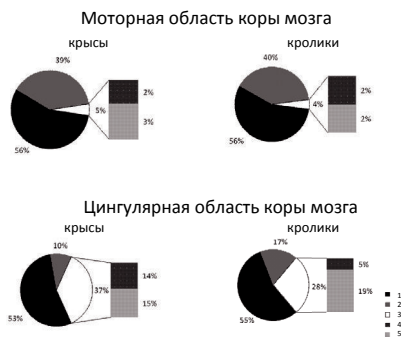


Рис. 3. Паттерны поведенческой специализации нейронов моторной и цингулярной областей коры мозга кроликов и крыс.

1. нейроны с неустановленной специализацией; 2. нейроны «старых» систем;
3. нейроны «новых» систем; 4. нейроны «новых» систем: «кормушечные»;
5. нейроны «новых» систем: «педальные».

Сходство паттернов специализации соответствующих областей у кроликов и крыс заключается в том, что моторная и цингулярная области коры мозга у этих животных достоверно и однонаправленно различны по количеству нейронов, относящихся к «старым» и «новым» системам. На основании этого можно предположить, что у обоих видов вклад этих областей мозга в формирование новых актов поведения различается сходным образом. Отмеченное сходство является выражением гомологичности исследованных структур «в терминах» системной специализации нейронов, активация которых обеспечивает актуализацию памяти.

В то же время обнаружено, что особенностях паттернов отражаются, по-видимому, и межвидовые различия. Различия в установленных нами паттернах поведенческой специализации нейронов цингулярной области коры мозга у крыс и у кроликов заключались в том, что у крыс в группе «новых» нейронов было сравнительно больше клеток, связанных с захватом пищи в кормушках. Если количество «кормушечных» (имеющих специфическую активацию в акте подхода к кормушке и/или захвате пищи из нее) и «педальных» (имеющих специфическую активацию при подходе и/или нажатии на педаль) нейронов у крыс было примерно одинаковым ($\chi^2=2.54$; $df=1$; $p=0.87$), то у кроликов «педальных» нейронов было в четыре раза больше, чем «кормушечных» ($\chi^2=14.34$; $df=1$; $p=0.0002$). Можно предположить, что наблюдаемые различия в наборах нейронов могут быть следствием различий используемых крысами и кроликами способов захвата пищи и манипуляторных дви-

жений, которые у крыс гораздо более дифференцированы (Whishaw et al. 1998). По-видимому, с большей дифференциацией соотношений крыс со средней вообще, с большей сложностью их поведения (Крушинский 1986) связана и достоверно большая представленность у них в цингулярной коре «новых» нейронов ($\chi^2=4.41$; $df=1$; $p=0.03$).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают предположение о том, что обеспечение поведения и памяти нейронами гомологичных структур мозга у представителей разных видов может иметь черты как сходства, выявляемого в аналогичной резульативной среде, так и различия, обусловленного видовыми особенностями организации поведения.

3.4. Традиционное представление о консолидации памяти

Проблема формирования и консолидации памяти решается с применением самых современных методов и базируется на современных концептуальных схемах о формировании «следов» памяти на клеточном или мозговом уровнях. Но в основе большинства этих схем и исследований – идея Декарта, сформулированная им *более трехсот лет назад: «следы» существуют потому, что поры в мозгу, через которые дух проходил раньше, становятся все более проходимыми, когда дух проходит через них снова. И дух легче проходит именно через эти поры.* В соответствии с этой идеей важно выяснить, каковы механизмы увеличения проходимости пор, в каких мозговых структурах больше подобных пор, все ли поры обладают свойством изменчивости, сколь долго сохраняется повышенная проходимость пор и т.д. Если перевести эти вопросы с языка XVII века на современный, заменив поры на синапсы, а духов на импульсацию нейронов, то содержание вопросов менять не потребуется. Они, как это ни печально, вполне современны: при всем разнообразии подходов к пониманию консолидации (см. обзор в Dudai 2012) в качестве наиболее базовой ее закономерности, как правило, рассматривается *долгосрочное усиление синаптического проведения* в дуге (дугах) рефлекса, нейросетях и пр. «Центральная догма теории синаптической консолидации включает представление о вызванном стимулом («учителем») каскаде внутриклеточных процессов, обуславливающих ... изменение синаптической эффективности» (Dudai 2012, p. 228).

3.5. Консолидация памяти с системной точки зрения

С системных позиций нейрон не рассматривается как *проводник* возбуждения. Поэтому проблема механизмов увеличения эффективности проведения не возникает, и образование новой памяти рассматривается не как протекание путей и образование «следов», осуществляемое за счет увеличения эффективности синаптической связи между вовлеченными нейронами. Это образование представляет собой *формирование новой системы совместно активизирующихся клеток организма, в том числе и нейронов, расположенных в самых разных структурах мозга, не обязательно связанных прямыми влияниями.* Данная позиция задается теоретическими положениями системного под-

хода. Однако экспериментальный материал приводит к сходным заключениям и авторов, стоящих на других теоретических позициях. Г. Хорн отмечает, что полученные им результаты кросс-корреляционного анализа нейронной активности области IMHV у цыплят **не подтверждают** представления о том, что при научении происходит усиление связей между нейронами, «*отвечающими на импринт-объекты*», как это должно было бы быть при образовании «хеббовских ансамблей». «Скорее, – заключает автор – нейроны формируют набор параллельно [организованных], в значительной степени прямо не связанных элементов, что обеспечивает большую эффективность в сохранении [памяти], чем система непосредственно связанных элементов» (Horn 2004, p.121).

Системное описание процесса консолидации, как мы считаем, должно включать две группы неразрывно связанных процессов. Первая – процессы *системной специализации*: морфологическая и функциональная модификация нейронов, связанная с их вовлечением в обеспечение вновь формируемой системы.

Для того, чтобы ввести вторую группу процессов, необходимо принять во внимание, что сформированная память не является неизменной, она постоянно модифицируется. В настоящее время обнаружены молекулярно-биологические закономерности реконсолидации памяти, лежащие в основе ее модификации после повторной актуализации (**Sara 2000**). Активация памяти, как и ее формирование, требует синтеза белка для реконсолидационных процессов, которые сходны с консолидационными (хотя и не идентичны им (Anokhin 2002)). Таким образом, протеинзависимые консолидационные процессы связаны не с «новой», а шире – с актуализированной, «активной» памятью (Nader 2003).

Представления о реконсолидационных модификациях не вступают в противоречие с приведенным выше положением о постоянстве системной специализации нейронов. Реконсолидация не отменяет модификаций, обусловивших формирование долговременной памяти (Nader et al. 2000). Для нейрона она является еще одним, возможно, менее масштабным, чем его специализация при научении, этапом дифференциации.

И.П.Павлов (1949) отмечал, что прибавление новых условных рефлексов при обучении сейчас же отзывается на состоянии прежних. Мы рассматриваем научение как специализацию новой группы нейронов относительно формируемой системы и «добавление» последней к ранее сформированным системам. Логично было полагать, что это добавление требует взаимного согласования нового элемента с ранее сформированными и приводит к реконсолидационной модификации последних. В настоящее время результаты исследований реконсолидации памяти, проведенные с использованием широкого спектра задач, позволяют предполагать, что реконсолидация, действительно, является общим механизмом реорганизации ранее сформированной памяти при формировании новой (Hupbach et al. 2008).

Ранее нами были приведены данные, свидетельствующие в пользу того, что нейроны, принадлежащие данной системе и вовлекающиеся в обеспечение одного поведения, при включении этой системы в обеспечение другого поведения не меняют системной специализации, но перестраивают свою ак-

тивность (Александров 1989). Позже, в экспериментах с острой (Alexandrov et al. 2001) и хронической регистрацией нейронной активности тетрами (Горкин 2011) были получены данные, свидетельствующие в пользу предположения о реорганизации ранее сформированной системы поведенческого акта после обучения следующему акту. Так с использованием хронической регистрации в сессиях обучения циклическому пищедобывательному поведению на второй (в последовательности обучения) стороне клетки была зарегистрирована активность нейронов, специфически активировавшиеся в актах циклического пищедобывательного поведения. Сессия обучения начиналась с серии пищедобывательных циклов на первой стороне клетки, потом отключали педаль на первой стороне и делали эффективной педаль на второй, противоположной стороне. Животные быстро научались жать на педаль на второй стороне и осуществлять на ней циклическое пищедобывательное поведение. После реализации нескольких десятков успешных циклов на второй стороне вновь меняли эффективную педаль. Таким образом, в течение одной сессии обучения животные совершали несколько серий пищедобывательных циклов на обеих сторонах клетки. У трех нейронов, специфически активировавшихся в пищедобывательных актах на первой стороне клетки, после первой серии вновь сформированных актов на второй стороне достоверно менялся паттерн активности на первой стороне⁶. Пример активности такого нейрона дан на рис. 4 (см. также фрагмент А рис. 6 настоящей статьи, демонстрирующий изменение активации нейрона, специализированного относительно ранее сформированного поведения, после обучения другому поведению).

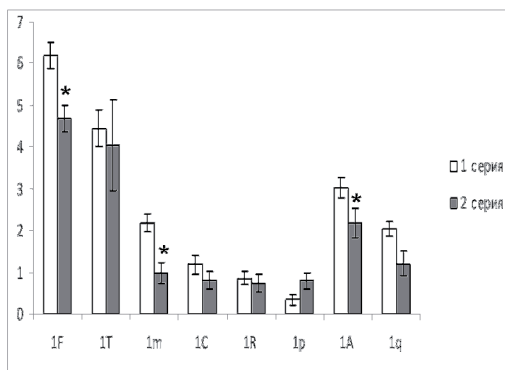


Рис. 4. Паттерн активности нейрона 261204-6, специализированного относительно добывания пищи из первой кормушки (1F), в последовательных сериях поведения на первой стороне клетки до (1 серия) и после (2 серия) сессии формирования поведения на второй стороне.

⁶ Подчеркнем, что эти изменения выявлялись как статистически значимые при анализе всех проанализированных активаций нейрона в последовательных реализациях данного акта после обучения другому акту. Это принципиально отличает их от обратимых изменений активаций, наблюдаемых при повторных сменах одного дефинитивного поведения на другое (или при возвращении к поведению после отдыха) лишь в активации, возникающей в первой, но не остальных реализациях данного акта после смены (Александров и др. 1999а).

По оси ординат дана средняя частота импульсации в спайках в с., по оси абсцисс последовательность актов в цикле на первой стороне (1F- залезание в кормушку и захват пищи; 1T – проверочное залезание в кормушку; 1m – подъем головы из кормушки и поворот в сторону педали; 1C – побежка в угол педали; 1R – нахождение в углу педали до ее нажатия; 1p – нажатие на педаль; 1A – побежка от педали к кормушке; 1q – интервал между подъемом головы из кормушки и следующим проверочным залезанием). Звездочкой отмечены достоверные изменения частоты активности в соответствующих актах по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$). Между первой и второй сериями циклов на первой стороне клетки была серия циклов на второй стороне. Видно достоверное изменение частоты импульсации после первой серии вновь сформированных актов на второй стороне в актах 1F (специфический акт), 1m и 1A.

Данные, свидетельствующие в пользу предположения о реорганизации ранее сформированной системы поведенческого акта после обучения следующему акту были получены нами и в экспериментах с картированием активности мозга путем анализа экспрессии «ранних» генов при обучении (Svarnik et al. 2013).

Реконсолидационная модификация, претерпеваемая ранее сформированной, «старой» системой при появлении связанной с ней новой системы, была названа нами «аккомодационной» (приспособительной) реконсолидацией (Alexandrov et al. 2001; Александров 2004б). В экспериментах с картированием активности мозга путем анализа экспрессии «ранних» генов (гена *c-fos*) при обучении были получены данные, свидетельствующие в пользу предположения о реорганизации ранее сформированной системы поведенческого акта после обучения следующему акту (Сварник и др. 2013). Эксперименты были построены таким образом, что была создана контролируемая история последовательного обучения двум навыкам для выявления закономерностей активации нейронов первого навыка при формировании второго. Мы обучали животных сначала инструментальному питьевому поведению. Этот навык требовал использования либо левой, либо правой вибриссной подушки – животное терлось вибриссной подушкой о рычаг («вибриссный» навык). Затем после «закрепления» первого навыка путем его тренировки в течение пяти дней, мы обучали в другой клетке животных пищедобывательному навыку нажатия на педаль, не требующему использования вибрисс как условия формирования навыка. Было установлено, что обучение пищедобывательному навыку вызывает экспрессию *c-Fos* в достоверно большем числе нейронов бокового поля у животных обучавшихся предварительно инструментальному питьевому («вибриссному») навыку, чем в аналогичной области контрольных животных, обучавшихся предварительно неинструментальному питьевому навыку (рис. 5). Наши данные позволяют предположить, что активация экспрессии *c-Fos* при втором обучении происходила и в тех нейронах, которые уже являлись специализированными относительно первого «вибриссного» навыка, что указывает на процессы аккомодационной реконсолидации.

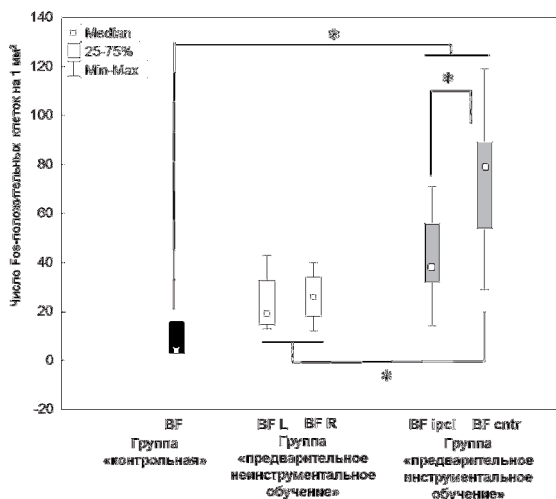


Рис. 5. Число Fos-положительных клеток в мм² в бочковом поле соматосенсорной коры (BF) при обучении пищедобывательному навыку после предварительного обучения неинструментальному питьевому навыку (белые столбики) и после предварительного обучения инструментальному питьевому навыку (серые столбики).

L – левое полушарие, R – правое полушарие, ipsi – ипсилатеральное полушарие по отношению к вибрисной подушке, использованной при выполнении первого питьевого навыка, contr – контралатеральное полушарие по отношению к вибрисной подушке, использованной при выполнении первого питьевого навыка.

Итак, вторая группа – процессы аккомодационной реконсолидации, обусловленные включением формируемой системы в существующую структуру индивидуального опыта: морфологическая и функциональная модификация нейронов, принадлежащих к ранее сформированным системам. Эта модификация не меняет системную принадлежность нейронов.

В литературе содержится обоснованное положение, в соответствии с которым считается, что перестройка памяти может происходить как за счет ее «рутинной» реорганизации (перестройка отношений между компонентами имеющейся памяти), так и за счет «эвристического» акта, включающего формирование нового компонента и модификации уже имеющихся (Piaget 1951). Упомянутые выше процессы системной специализации и аккомодационной реконсолидации описывают второй тип перестроек. Что касается первого, процессы морфологической и функциональной модификации нейронов, возможно разворачивающиеся при научении без формирования новой системы, могут быть названы «реорганизационной» реконсолидацией. Вероятно, что одним из показателей подобного научения может быть медленное нарастание эффективности поведения, а не резкий переход от периода проб к периоду эффективного поведения, имеющий место, например, при обучении инструментальным актам пищедобывательного поведения, когда, как мы знаем, формируются новые эле-

менты опыта, связанные с обучением этим актам. Подобное медленное улучшение поведения выявляется нами как при математическом моделировании научения (Крылов 2007), так и в поведенческих экспериментах на животных. Так, при обучении крыс в задаче Конорского на кратковременную память животным мы предъявляли в случайном порядке 2 звуковых стимула (из 3 звуков разной частоты), длительностью 250 мс и отставленных на 1 с. Задача животного была при совпадении стимулов проверять для получения воды одну поилку, а при их различии – проверять другую поилку. Обучения проводилось течение двух недель. За этот срок животные плавно повысили долю успешных попыток с 24% до 40%. Такая низкая вероятность успешных решений была связана с тем, что крысы часто проверяли одну из поилок до предъявления второго стимула. В течение обучения доля подобных «ложных стартов» снизилась (с примерно 50% до 20% попыток), что и привело к повышению эффективности поведения. При этом, если выгнать «ложные старты», доля правильного решения задачи колебалась около случайной, лишь на отдельных отрезках достигая результата в 60% правильных решений.

Существенно подчеркнуть необходимость *дифференциации процессов системной специализации и реконсолидации*, которые авторами в большинстве случаев не различаются. Обнаруживаемые в нейрофизиологических, морфологических, молекулярно-биологических и других исследованиях модификации нейронов, сопутствующие научению, могут быть связаны как с первой, так и со второй группой процессов. Дифференцированный подход к модификациям первой и второй группы – необходимый, с нашей точки зрения, компонент исследовательской программы, направленной на выявление закономерностей формирования памяти.

3.6. В начале формирования памяти – рассогласование

Начальным звеном каскада молекулярно-биологических процессов, обуславливающих морфологические модификации нейронов, как в процессе морфогенеза (ранний онтогенез), так и при консолидации памяти у взрослых, является уже упомянутая выше экспрессия «ранних» генов – кратковременный процесс, сменяемый второй волной экспрессии – «поздних» генов, имеющих непосредственное отношение к морфологическим модификациям нейрона. В настоящее время связь экспрессии «ранних» генов с процессами научения, которая отмечалась уже довольно давно (Анохин 1996), становится все более очевидной (Horn 2004; Kubik et al. 2007; Barry, Commins 2011; и др.).

С развиваемых здесь позиций логичным представляется предположение о том, что экспрессия «ранних» генов и формирование специализаций связаны между собой. Действительно, нами получены данные, свидетельствующие в пользу того, что экспрессия «ранних» генов лежит в основе формирования специализаций нейронов. В тех мозговых структурах, в которых после обучения обнаруживается достоверно больше вновь специализированных нейронов, достоверно более выражена и экспрессия (Сварник 2003; Svarnik et al. 2005).

Активация «ранних» генов у взрослого имеет место не только при научении, но и при голоде, стрессе, интоксикации, поражениях нервной системы, ишемии мозга (см. в Сварник 2003). Показано также, что искусственное изменение микросреды нейронов обуславливает появление активности у ранее молчавших клеток (Шерстнев 1972) и экспрессию ранних генов (Stone et al. 1993). Поэтому, имея в виду сказанное выше о детерминации активности нейрона рассогласованием между его «потребностями» и притоком метаболитов, а также возможность рассмотреть экспрессию ранних генов как специфическое проявление активности клетки (Clayton 2000), возникающей в ситуации *новизны* (Анохин, Судаков 1993), логично предполагать, что общим для всех перечисленных выше ситуаций, включая научение, является *рассогласование*. Оно возникает вследствие того, что ранее сформированные способы согласования метаболических «потребностей» нейронов *в рамках существующей структуры памяти* оказываются неэффективными в условиях стойкого изменения микросреды нейронов.

Нейрон, как отмечалось выше, может обеспечить «потребности» своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Достижение результата системы устраняет рассогласование между «потребностями» и состоянием микросреды нейронов. Подобная динамика характеризует ситуацию сформированного дефинитивного поведения.

Ситуации а) научения в норме и б) восстановления при патологии⁷ (например, после инсультов, травматических поражений мозга) специфичны тем, что проблему согласования «потребностей» нельзя решить с использованием имеющихся у индивида способов согласования (т.е. в рамках имеющегося у индивида опыта). *Рассогласование* в данной ситуации отличается от того, которое

⁷ Поиск новых путей устранения рассогласования включает как модификации на уровне поведенческих адаптаций, так и молекулярно-генетические и морфологические перестройки. Подобные модификации имеют место как в норме, так и при патологии. В «обыденной науке» (folk science) норма и патология мыслятся как принципиально различные состояния, последняя – как дезадаптивный слом нормальных механизмов. В собственно же науке обосновано представление о том, что процессы, называемые патологическими, являются не дезорганизацией или хаосом, а своеобразным, выработанным в ходе эволюции приспособлением к возникшим условиям существования. Нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в норме. Верной оказывается не дихотомия «норма» - «патология», а представление о континууме состояний: от называемых «нормальными» к «патологическим» (Goldstein 1933; Бернар 1937; Давыдовский 1969; McEachern, Shaw 1996). Адаптационные изменения, возникающие в условиях патологии, могут быть, как и в норме, рассмотрены в качестве системного процесса, захватывающего весь организм (см., напр., Rotenberg, Schattenstein 1990; Березин и др. 1993; Rotenberg, Schattenstein 1994), направленного на достижение положительных результатов и включающего перестройки, имеющие место при формировании долговременной памяти в норме (Goldstein 1933; Анохин 1954; Alexandrov et al. 1990a, 2001, 2013; Nestler, Aghajanian 1997). В связи с только что отмеченным сходством, а также при учете сходства молекулярно-биологических механизмов, лежащих в основе созревания и научения, не удивительно, что реовенилизация (реактивация у взрослого механизмов, активированных в раннем онтогенезе) имеет место не только при научении в норме, но и при патологии (Cramer, Chopp 2000). Для последующего обсуждения важно подчеркнуть, что к механизмам, реактивируемым в условиях патологии у взрослого, относят и апоптотическую гибель клеток (Yuan, Yankner 2000).

имеет место в дефинитивном поведении: оно устраняется не извлечением из памяти имеющегося материала, а поиском и фиксацией в памяти новых вариантов объединения элементов, т.е. развертыванием процессов системогенеза.

3.7. От рассогласования через согласование к консолидации

В случае если процессы системогенеза протекают успешно, формируются новые системы, реализация которых обеспечивает достижение требуемого результата системы, а также согласование и удовлетворение метаболических «потребностей» нейронов. Однако новая интеграция не остается неизменной. Показано, что суммарная активность мозга человека изменяется не только в процессе обучения навыку, но и через часы (и дни) после того, как по поведенческому критерию испытуемый уже обучился (см., напр., в Karni et al. 1995). В экспериментах на животных также показано, что как характеристики активаций нейронов, так и число активирующихся клеток меняются от первых результативных реализаций поведения в течение последующих часов и дней (Erickson, Desimone 1999; Кузина и др. 2004; Horn 2004; McKenzie, Eichenbaum 2011; Smith et al. 2012; и др.).

Полученные нами (Сварник 2003; Александров, Сварник 2009), показывают, что число клеток мозга, в которых наблюдается экспрессия «ранних» генов, во много раз превышает число нейронов данной области, у которых обнаруживается специализация относительно системы формируемого поведения. Мы предполагаем, что часть из множества генетически активированных клеток – это нейроны, специализированные относительно систем ранее сформированных актов, и экспрессия в них отражает начало процесса аккомодационной реконсолидации. Другие являются преспециализированными, и их генетическая активация – предпосылка перехода клеток в состояние готовности для селекции в процессе проб.

Именно в процессе проб из активированных (как генетически, так, вероятно, и импульсно) клеток *отбираются* те, которые перейдут далее в разряд специализированных относительно формируемой системы⁸. Отражением протекания описанной селекции и изменений, происходящих в нейронном обеспечении нового поведения, является обнаруженное нами (Кузиной и др. 2004) увеличение относительного числа нейронов, у которых активация появляется в 100% случаев (т.е. при каждой реализации специфического для данной клет-

⁸ Возможно, неотобранные клетки, возвращающиеся в «резерв», также претерпевают изменения, набор их степеней свободы модифицируется (скорее всего, ограничивается). Таким образом резервные клетки постоянно дифференцируются при каждом их вовлечении в процесс селекции на протяжении индивидуального развития. Подобная модификация, с одной стороны, подготавливает клетки к следующему эпизоду селекции. Во всяком случае, к научению поведению, родственному ранее сформированному. Если это так, то она могла бы быть рассмотрена в качестве одного из факторов, обуславливающих феномен переноса (Созинов и др. 2013). С другой – последовательные ограничения степеней свободы резервных клеток на протяжении развития, наряду с уменьшением числа резервных клеток, могли бы объяснить известные изменения в эффективности обучения, происходящие с возрастом.

ки акта) по мере консолидации памяти. Проводилось сопоставление паттернов активности нейронов задней цингулярной коры крыс, зарегистрированных в первые 5 дней и с 7 по 15 день после обучения циклическому поведению нажатия на педаль, что соответствует «ранним» и «более поздним» стадиям консолидации, применительно к формированию инструментальных навыков у крыс (Vuitrago et al. 2004). В первые дни после обучения было достоверно меньше специализированных относительно новых актов нейронов, которые демонстрировали стабильные активации во всех реализациях выученного поведения, по сравнению с неделей после обучения (Точный критерий Фишера, $p=0,037$). С другой стороны, у животных в первые 5 дней был обнаружен значительно больший, чем через неделю после обучения (Точный критерий Фишера, $p=0,0054$), процент клеток, активных в связи со вновь сформированными актами и имеющих в них не-100%-ые (85-90% случаев) активации. Все клетки данной категории входили в группу нейронов, имевших активации в актах подхода и нажатия на педаль, которым животные обучались в последнюю очередь перед началом эксперимента (Кузина 2013). По-видимому, уменьшение вариативности активности может быть связано с завершением селекции и стабилизацией состава нейронов, вовлекающихся во вновь сформированное поведение. Возможно, что для подобной стабилизации необходимо не только время, но и определенное количество повторений актуализации формируемого опыта (Weible et al. 2009, 2012; McKenzie et al, 2013).

Показано также, что некоторые клетки активируются лишь на начальных стадиях обучения, а когда поведение стабилизируется, их активации прекращаются и больше не возникают (Shima et al. 1996; Wirth et al. 2003). Часть из этих клеток, вероятно, принадлежит к активированным в пробах преспециализированным нейронам. В случае, если разворачивается последовательное обучение ряду сходных актов (нажатие на педали, находящиеся в разных углах экспериментальной камеры) активность подобных клеток в первом акте, предшествующем в последовательности обучения тому (второму), в отношении системы которого нейрон специализируется, может выглядеть как вариативная неспецифическая активность (см. рис. 13 в Alexandrov 2008).

Кроме того, как показывают наши данные, изменение состава активирующихся клеток может происходить и за счет клеток, специализированных относительно ранее сформированного поведения, например, какого-либо акта первого цикла, которые разряжаются в начале формирования второго, постепенно уменьшая активность и исключаясь затем из его обеспечения (Рис. 6 Б, В; см. также данные в: Швыркова 1986).

Запись активности данного нейрона цингулярной области коры крысы сделана на протяжении следующих периодов эксперимента: до того как животное, уже обученное нажатию на первую педаль, обучилось нажимать на вторую, во время обучения нажатию на вторую педаль и после обучения, когда животное, уже умеющее нажимать на обе педали, вновь переходит к поведению нажатия на первую педаль.

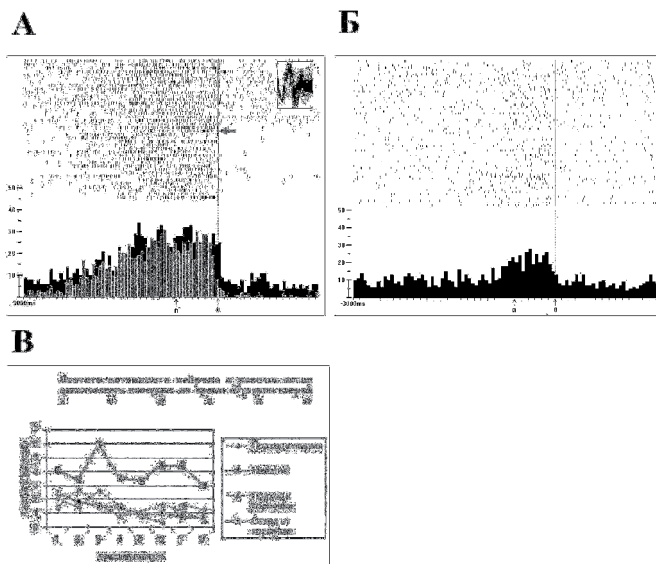


Рис. 6. Растры и гистограммы активности нейрона r445, специализированного относительно подхода к первой по порядку обучения педали и нажатия на нее (см. текст для объяснения).

А. Растры и гистограмма построены от окончания нажатия на первую педаль: отмечено вертикальной сплошной и пунктирной линиями ($n=40$). Горизонтальная стрелка разделяет активность нейрона в отдельных реализациях поведения подхода и нажатия на первую педаль до и после обучения животного нажатием второй педали: выше стрелки – часть растра, представляющая специфическую активацию нейрона в циклическом пищедобывательном поведении на первой (по порядку обучения) стороне до обучения второй педали ($n=20$), ниже стрелки – часть растра, представляющая специфическую активацию нейрона в первом цикле после обучения второй педали ($n=20$). По оси абсцисс – время в мс. Вертикальными стрелками показаны окончание нажатия на педаль ($t=0$) и средний интервал времени начала нажатия на педаль (Π). Шкала по оси ординат – число спайков в одном канале гистограммы. Ширина канала – 50 мс. Форма спайков, показанная на графике А в правом верхнем углу, была стабильной в течение всего периода регистрации нейрона (до, во время и после обучения). Частота активности на первой стороне в «неспецифичных» для нейрона актах (отход от кормушки, подход к кормушке и захват пищи из нее) стала достоверно ниже (при сравнении частоты активности в этих актах до и после введения второй педали с использованием критерия Wilcoxon; во всех случаях $p < 0,0001$). Что касается «специфичного» акта, на гистограмме видно, что структура активации изменилась: до обучения второй педали активации при нажатии первой заканчивались позже; эта разница достоверна в последние 100 мс нажатия (Wilcoxon

test, $z=2,5$; $p=0,012$) и первые 100 мс после соскока с педали (Wilcoxon test, $z=3,123$; $p=0,0017$). Б. Растры и гистограмма построены от окончания нажатия на вторую педаль ($n=67$). В течение отраженного на фрагменте периода обучения наблюдалось небольшое (по сравнению со специфической активностью на первой стороне) увеличение частоты активности (неспецифическая активация) этого нейрона при нажатии на вторую педаль. В. График динамики частоты активности (ось ординат) этого нейрона в разных актах циклического поведения (выделено линиями с разным пунктиром) при обучении второй педали по десяткам актов (ось абсцисс). Средняя частота активности в акте нажатия на вторую педаль достоверно превышала среднюю частоту активности в остальных актах на второй стороне в течение всего периода обучения (попарные сравнения средней частоты активности с таковой в других актах на второй стороне, Тест Манна-Уитни – $p<0,001$). В актах цикла на второй стороне, обозначенных пунктирными линиями, наблюдалось достоверное снижение частоты активности от начала к концу обучения (Anova χ^2 ($n=4$, $df=7$) = 19, 08, $p = 0,0079$); при сравнении первых и последних 30 актов также были получены значимые различия для актов: подход ко второй педали: Wilcoxon $z=2,83$, $p= 0,0046$; залезание в кормушку: Wilcoxon $z=3,63$, $p=0,00028$; отход от кормушки: Wilcoxon $z=2,914$, $p=0,0035$).

Активность последних двух групп клеток (а также упомянутую выше модификацию «резервных» клеток) можно рассмотреть в качестве нейронной основы феномена переноса навыка: ускорение обучения данному акту после предшествующего обучения сходному поведению.

Наконец, можно предположить, что первые пробные акты у организмов с высокоразвитой нервной системой осуществляются за счет коактивации не только переменных составов ранее специализированных и преспециализированных нейронов, но и так называемых нейронов «новизны» (возможно, специализированных относительно исследовательского поведения; подробнее см. в Ranganath 2003; Александров 2005). Коактивация обеспечивает как совершение проб, так и *достижение при обучении первых положительных результатов*. После стабилизации поведения нейроны «новизны», как и ряд других, ранее специализированных клеток, прекращают активность. Это означает серьезную реорганизацию нейронного обеспечения актуализации материала памяти, которая имеет место несмотря на то, что активации нейронов, специализированных относительно системы нового акта, могут регистрироваться уже с первой реализации нового поведения.

В уже упоминалось выше экспериментах с хроническим отведением тетрами активности нейронов цингулярной коры у крыс была зарегистрирована импульсная активность в сессиях обучения циклическому пицедобывательному поведению на второй (в последовательности обучения) стороне клетки после формирования аналогичных циклов на первой стороне. В этих сессиях была зарегистрирована активность нейронов, специализированных относи-

тельно актов пищедобывательного поведения на второй стороне. Активации этих нейронов, соответствующие критерию специфической (полуторакратное превышение частоты активности данной клетки в остальных актах поведения), были зарегистрированы уже с первых реализаций соответствующего вновь формируемого при обучении акта. Пример активности такого нейрона приведен на рис.7. Из представленного рисунка видно, что уже в первом пищедобывательном цикле (и всех последующих) на второй стороне активность данного нейрона соответствует критерию специфической.

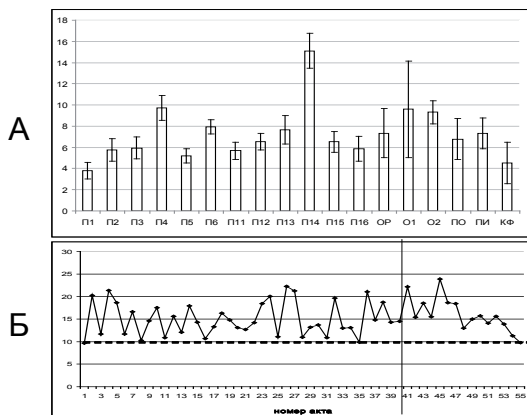


Рис. 7. Динамика активности нейрона 27904-1 в первой сессии обучения поведению на второй в последовательности обучения стороне клетки.

На фрагменте А представлены средние частоты импульсации этого нейрона цингулярной коры в актах пищедобывательного (П1 – захват пищи в кормушке; П2 – поворот головы в сторону педали; П3 – побежка в угол педали; П4 – нахождение в углу педали до ее нажатия; П5 – нажатие педали; П6 – побежка от педали к кормушке; П11 – П6 акты на первой стороне клетки, а П11 – П16 – аналогичные акты на второй стороне клетки) и других форм поведения (ОР – ориентировочного, О1 и О2 – оборонительного; ПО – поискового; ПИ – питьевого; КФ – комфортного). Критерию специализации (вероятность появления активации в данном акте = 1) соответствовала активность в акте П14. На фрагменте Б представлены частоты импульсации этого нейрона в последовательных реализациях акта П14. Пунктирной линией обозначен уровень критерия активации (частота – 9,57 спайков в с.). По оси абсцисс представлены номера последовательных подходов к педали; вертикальная черта на 40 акте означает границу между первой и второй сериями циклов на второй стороне. На обеих частях рисунка по оси ординат дана частота импульсации в спайках в секунду.

В работе Smith et al.(2012) также был обнаружен феномен возникновения предположительно специфической активности клеток в первых пробных реализациях нового поведения. Однако в данном исследовании животные не были

предварительно обучены экспериментальной задаче (кроме привыкания к новой обстановке), как это было в наших экспериментах при обучении нажатию сначала на первую, а потом на вторую педаль. Возможно, это различие – одна из причин, по которой активации (в плейс-поле нейрона) появлялись с первых реализаций поведения в гиппокампе, но не в цингулярной (ретроспленивальной) коре. Таким образом, на ранних этапах обучения процессы формирования специализаций могут протекать по-разному в разных мозговых структурах.

В исследованиях реорганизации мозгового обеспечения поведения в процессе научения неоднократно продемонстрировано изменение роли структур мозга на разных этапах тренировки (Роуз 1995; Kelly, Garavan 2005). Известно, что от сохранности областей цингулярной коры мозга человека зависят показатели научения, памяти и «когнитивного контроля» (Hayden et al. 2010; Козловский и др. 2013). При этом внешне одно и то же поведение по мере научения сопровождается активацией различных областей или слоев цингулярной коры мозга. С одной стороны, как методами функциональной анатомии на человеке (Tracy et al. 2003), так и при регистрации суммарной активности нейронов (multiunit activity) мозга животных (Freeman, Gabriel 1999) показано, что в процессе научения активация передней области снижается, а задней – возрастает. С другой стороны, задняя цингулярная кора активируется при воспроизведении аверсивного поведения (и необходима для его выполнения) как на ранних, так и на поздних этапах научения (Gabriel 1991; Katche et al. 2013). Также показано вовлечение и необходимость сохранности передней цингулярной коры в обеспечение контекстного замирания как на ранних, так и на поздних этапах научения, а также необходимость передней цингулярной коры для реконсолидации соответствующей памяти (Vetere et al. 2011; Einarsson, Nader 2012).

Если специализация нейрона, как мы отмечали выше, постоянна (т.е. его дифференциация необратима) и может возникать уже с первых реализаций вновь формируемого акта, то можно предполагать, что наиболее существенный вклад в подобную реорганизацию вносит динамика активности не специализированных относительно формируемого акта клеток, а других («неидентифицированных») нейронов.

В нашем исследовании нейронного обеспечения поведения у кроликов на последовательных этапах научения активность нейронов передней и задней областей цингулярной коры мозга (Vogt et al. 1986), которым, как это только что отмечалось, на основании данных, полученных при их локальном повреждении, приписывается разная роль в обеспечении ранних и поздних этапов научения) регистрировали на первой и второй неделе после обучения животных нажатием на педали для получения пищи. Анализировали следующие показатели активности нейронов: доля нейронов различного типа (специализированных и неидентифицированных, т.е. тех, у которых не была установлена специализация в отношении актов анализируемого инструментального поведения), средняя частота спайков и число актов с «неспецифическими» активациями (акты, в которых по частотному критерию были выделены активации, но ве-

роятность этих активаций не достигала 100%). При сравнении этих показателей между первой и второй неделями регистрации выявлено, что у специализированных нейронов они все статистически неразличимы (доли специализированных нейронов отражены на рис. 8 А). В то же время у неидентифицированных нейронов средняя частота (рис. 8 Б) и число актов, в которых возникали неспецифические активации (Рис. 8 В) оказались различными.

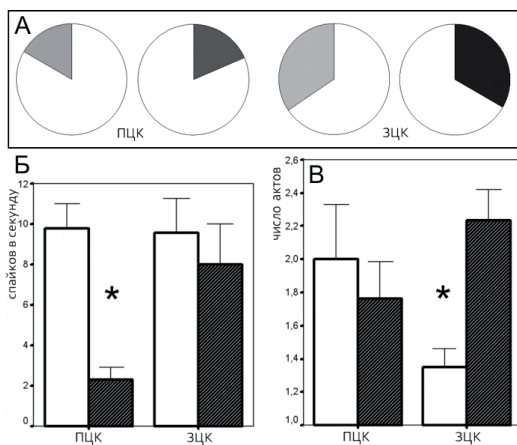


Рис. 8. Показатели активности нейронов передней (ПЦК) и задней (ЗЦК) цингулярной коры мозга кролика на первой (белые поля) и второй (темные поля) неделе регистрации.

А: Доля специализированных нейронов из числа зарегистрированных. Б: Среднее и стандартная ошибка для показателя средней частоты спайков неидентифицированных нейронов.

В: Среднее и стандартная ошибка для показателя числа актов с неспецифической активацией неидентифицированных нейронов. Б и В: Параметры распределения показателя наложены на ось ординат с абсолютными (а не нормализованными) значениями.

Таким образом, выявлены различия показателей активности нейронов в ходе выполнения дефинитивного пищедобывательного поведения между первой и второй неделями тренировки. Эти различия в нашей экспериментальной ситуации относятся к показателям активности неидентифицированных нейронов и не выявляются у нейронов с установленной специализацией. Если на основе полученных результатов судить о динамике показателей активности нейронов в процессе научения, то у неидентифицированных нейронов в передней цингулярной коре от первой ко второй неделе снижается средняя частота спайков, а в задней цингулярной – увеличивается число активаций в актах нового поведения. Иными словами, динамика мозгового обеспечения поведения по мере тренировки в меньшей степени касается показателей активности нейронов, которые специализированы относительно новых элементов опыта индивида, сформированных при обучении данному поведению, и в большей – тех нейронов, специализация которых не установлена. Как мы обосновывали ранее (Alexandrov et al. 1993), неидентифицированные нейроны специализированы относительно систем других поведенческих ак-

тов, сформированных до обучения животного в эксперименте. Поэтому выявленные различия показателей активности этих нейронов на последовательных этапах научения могут быть в большей степени связаны с процессами реорганизации опыта, который послужил основой для формирования нового опыта, чем с изменениями состава специализированных нейронов. Эти данные подтверждают высказанное выше соображение о том, что в исследованиях динамики памяти и научения необходимо дифференцировать показатели формирования нового и реорганизации прошлого опыта.

Таким образом, реорганизация прошлого опыта при научении, во всяком случае, в условиях наших экспериментов (сравнение долей нейронов на первой и второй неделях регистрации при ежедневной тренировке без изменения задачи), не связана с изменениями доли нейронов, специализированных относительно систем новых актов поведения. Однако, говоря о большей вырженности реконсолидационных изменений, следует учесть и возможность поддержания постоянства долей нейронов разной специализации при изменении составов нейронов, принадлежащих к каждой из групп специализаций. Ранее (Alexandrov et al. 1991) нами было показано, что при остром введении алкоголя соотношение нейронов разной специализации (моторной коры) не меняются (в сравнении с контролем), но набор вовлекающихся в обеспечение поведения нейронов изменяется за счет рекрутации в этот процесс клеток нижних слоев коры и исключения из него клеток верхних слоев.

3.8. «Альтруистичный суицид»

Как уже говорилось, в случае отсутствия у организма опыта удовлетворения метаболических «потребностей» клеток в данной ситуации, когда повторные импульсации коактивированных нейронов не приводят к достижению результата, возникает экспрессия «ранних» генов. Эта экспрессия может быть рассмотрена не только как начало каскада процессов, ведущих к консолидации, но и как предпосылка для активации других транскрипционных компонентов – основы принимаемого клеткой «решения жить или умирать» (Lee et al., p. 2736). Если рассогласование между «потребностями» нейронов и их микросредой затягивается, нейроны гиперактивны, одна волна экспрессии «ранних» генов сменяет другую. В этих случаях в нейронах могут экспрессироваться гены «смерти», активация которых ведет к гибели нервных клеток – апоптозу (рис. 2). Следовательно, при невозможности устранить рассогласование между «потребностями» нейрона и его микросредой в рамках имеющегося опыта, как в норме (в раннем онтогенезе и у взрослого), так и при патологии у клетки имеется следующая альтернатива: измениться, вовлекаясь в системогенез (формирование новой системы), или умереть (рис. 2) (подробнее см. в Александров 2004а). Вовлечение может носить характер системной специализации, аккомодационной или организационной реконсолидации.

Гибель клеток часто наблюдается при созревании в раннем онтогенезе, а также в условиях патологии, когда непригоден имеющийся у индивида опыт согласования метаболизмов клеток организма. Но не только в этих случаях. Имеются данные, свидетельствующие в пользу наличия апоптоза в мозге здоровых взрослых индивидов. Предполагается, что апоптоз необходим для нормального функционирования организма животных (Leist, Jaattela 2001; и др.) и растений (Самуилов 2001). Эти данные при учете представления о том, что *системогенетические закономерности являются общим принципом реализации процессов созревания, научения на любом этапе онтогенеза, адаптации и восстановления при патологии* позволили предположить, что альтернатива «измениться или умереть» существует и в норме (Александров 2004а). Действительно, были получены данные (Шерстнев и др. 2005; Sherstnev et al. 2013), свидетельствующие в пользу того, что элиминация нейронов (как один из исходов нейроселекции в раннем онтогенезе, значение которой для формирования поведенческого репертуара на этом этапе не вызывает сомнений) вносит вклад и в системогенез у взрослого (рис. 2).

Формулируемая позиция, таким образом, сводится не к альтернативе «системогенез или смерть», а к двум взаимосвязанным путям обеспечения системогенеза: модификация нейрона или его гибель. Можно предположить, что фатальный для отдельных клеток исход – гибель – это неизбежная «плата» за возможность осуществления успешного системогенеза на протяжении всего индивидуального развития в тех ситуациях, когда метаболические «потребности» каких-либо клеток вступают в неустрашимое противоречие с новыми способами согласования «потребностей» клеток индивида.

Принцип активности распространяется на весь период и на все аспекты существования нейрона, включая и процессы, связанные с реализацией альтернативы: измениться или умереть. Каждый из этапов элиминации клетки является активным (Raoul et al. 2000) и, таким образом, элиминация – есть суицид (Leist, Jaattela 2001). Этот суицид альтруистичен в том смысле, что клетка включает программу самоэлиминации для того, чтобы таким путем устранить метаболическое противоречие и обеспечить выживание других клеток, принадлежащих к тому же клону. Ранее другими авторами уже приводились аргументы в пользу существования «альтруистичного клеточного суицида» в нервной системе (Allsopp, Fazakerley 2000) и у одноклеточных (Strassmann et al. 2000).

3.9. Связь истории формирования памяти и ее структуры

Нами показано, что осуществление дефинитивного поведения обеспечивает реализацией не только новых систем, сформированных при обучении актам, составляющим это поведение, но и одновременной реализацией множества более старых систем, сформированных на предыдущих этапах индивидуального развития (Александров 1989; Alexandrov et al. 2000; Швырков 2006). Следова-

тельно, *реализация поведения есть, так сказать*, реализация истории формирования поведения (как фило-, так и онтогенетической), т.е. множества систем, каждая из которых фиксирует этап становления данного поведения.

Из данного утверждения следует предположение о том, что системная организация даже внешне одинаковых действий различается, если различна история их формирования. Действительно, нами было показано, что характеристики активности нейронов цингулярной коры кроликов, специализированных относительно актов сложного инструментального поведения, демонстрируют достоверные различия при сравнении групп животных (кроликов), выучивающих акты этого поведения в разном порядке (Горкин, Шевченко 1995). В этих экспериментах порядок обучения различался, но число стадий обучения было одинаковым у сравниваемых групп. В других экспериментах мы проверяли гипотезу о связи между характеристиками активности нейронов, специализированных относительно систем вновь сформированного поведения, и числом этапов обучения этому поведению. В основе выдвижения гипотезы была следующая логика. Нами показано, что в разных областях мозга имеются нейроны, неизменно активирующиеся при реализации дефинитивных актов циклического инструментального поведения, каждому из которых животное обучается последовательно по одному акту в день: подход к кормушке, поворот от кормушки в сторону педали, подход к педали, нажатие на педаль. Поскольку все акты затем включены в последовательность выполнения дефинитивного поведения, оно осуществляется за счет актуализации систем этих актов и, следовательно, активации нейронов, специализированных относительно них. Происходящая таким образом *трансформация этапов обучения в системы актов выученного поведения* делает правомерным предположение о том, что организация активности нейронов, обеспечивающая реализацию внешне одинакового инструментального поведения, обучение которому включает разное число этапов, окажется разной. Для проверки этого предположения мы сопоставляли паттерны активности нейронов цингулярной коры у животных (крыс), обученных внешне одному и тому же поведению, но сформированному в обучении, включающем разное число этапов: одноэтапно (крыса путем проб и ошибок обучалась нажимать на педаль для получения пищи из кормушки, причем пища подавалась при обучении только после нажатия на педаль) или поэтапно (животных последовательно обучали подходить к кормушке, отходить от кормушки, подходить к педали и нажимать на нее, причем пищей подкреплялось достижение каждого из упомянутых результатов). Было обнаружено, что эти группы животных не отличались по относительному числу новых нейронов, специализированных относительно актов выученного поведения (Точный критерий Фишера, $p = 0.27$). Однако при сравнении суммарных активаций у всех специализированных нейронов в разных актах циклического поведения оказалось, что у крыс, обученных поэтапно, было больше активаций в актах подхода и нажатия на педаль, чем у одноэтапно обученных животных, у которых таких активаций (и, следовательно, таких нейронов) не было обнаружено

(Точный критерий Фишера, $p = 0.04$). Зато в последней группе крыс было больше клеток, специфически активных при отходе от кормушки (Точный критерий Фишера, $p = 0.05$). Также, у поэтапно обученных животных была более высокая частота активности специализированных нейронов во всех актах циклического поведения (Критерий Манна-Уитни, $z = 2,19$, $p = 0.03$). Полученные данные свидетельствуют в пользу предположения о существовании связи между характеристиками активности нейронов, специализированных относительно систем вновь сформированного поведения, и числом этапов обучения этому поведению.

Таким образом, у животных разных видов обнаружена общая закономерность: организация нейронной активности в данном поведении зависит от истории формирования памяти при обучении данному поведению. В основе данной зависимости лежат молекулярно-генетические процессы, также зависящие от истории поведения. Нами было показано, что количество нейронов, меняющих экспрессию своих генов (детектируемое по экспрессии Fos) при обучении новому поведению зависит от числа этапов предварительного обучения (Сварник и др. 2011; Svarnik et al. 2013). В данных исследованиях мы также проверяли, различаются ли мозговые основы приобретения навыков одно- и многоэтапным способами. Для того, чтобы получить ответ на этот вопрос, мы обучали животных двух групп одному и тому же поведению разными способами: в один или несколько этапов, а затем доучивали животных обеих групп этому навыку на другой стороне клетки и оценивали число нейронов, подвергающихся изменению экспрессии генов. Анализ показал наличие связи между характеристиками реорганизации предыдущего опыта (оцененного по нейрогенетическим изменениям) при обучении навыку на новой стороне клетки и числом этапов предварительного обучения. Несмотря на то, что животные всех групп демонстрировали сходное поведение во время обучения на новой стороне клетки, число нейронов, вовлеченных в перестройки экспрессии генов, у них достоверно различалось. Можно предположить, что зависимость нейрогенетических изменений в мозге от истории предварительных переучиваний является выражением процессов аккомодационной реконсолидации, о которой писалось выше.

3.10. Долговременная потенция: традиционное и системное рассмотрение

Выше мы привели системное описание процессов формирования памяти. Если бы кто-то хотел привести экспериментальный аргумент именно в пользу альтернативных – традиционных представлений о механизмах научения, он, вероятно, обратился к феномену долговременной потенциации (ДП, LTP), которая считается претендентом на роль физиологического механизма долговременной памяти и рассматривается в качестве экспериментальной модели пластичности, зависимой от активности. Исследования ДП оцениваются в течение ряда лет как наиболее важные и приоритетные в том числе и потому, что данный феномен хорошо укладывается в традиционную схему, описыва-

ющую формирование памяти как повышение синаптической эффективности, эффективности проведения возбуждения в нейросетях.

С системных позиций феномен ДП может быть рассмотрен как электрофизиологическое описание процесса рассогласования. Исходя из представления об активности нейрона как детерминированной рассогласованием, можно полагать, что искусственная электрическая (или химическая) стимуляция, которая обуславливает *получение притока, не согласованного с предшествующей активностью нейронов и не обусловленного ею*, служит мощным фактором рассогласования. И повышенная возбудимость клетки, сохраняющаяся при тестировании, – отражение данного рассогласования. В пользу связывания ДП с процессом рассогласования свидетельствуют кроме теоретических соображений и данные, указывающие на соответствие ДП тем процессам, которые имеют место в патологии при стойких нарушениях свойств метаболической среды (McEachern, Shaw 1996; Vikman et al. 2003).

Итак, хотя экспериментаторы, применяя тетаническое раздражение для инициации ДП, не планируют вызвать рассогласование, именно его они вызывают. А рассогласование есть, как аргументировалось выше, начальный этап научения, формирования новой памяти. Тогда можно рассмотреть ДП как феномен, который, хотя и по причинам отличным от предполагаемых исследователями ДП, все же *может быть* и имеет отношение к механизмам научения и памяти, моделируя начальный этап научения, в основе которого – рассогласование. Однако неизвестно, обладает ли получаемое при экспериментальной индукции ДП рассогласование теми свойствами, которые присущи естественному рассогласованию при научении.

Заметим, что несоответствие между традиционным пониманием ДП и данными, накопившимися при изучении этого феномена, заставляет предлагать альтернативы этому пониманию даже тех авторов, которые не сомневаются в том, что усиление синаптических связей между нейронами – основа формирования памяти. Дж. К. МакИчерн и К. А. Шоу (1996) считают, что за счет механизмов регуляции рецепторов нейроны пытаются предотвратить длительные изменения их синаптической возбудимости, которые вредны для нейрона. ДП (как и депрессия), действующие против этой регуляции, не основа памяти, а явление, инициирующее каскад процессов, ведущих к реорганизации активности групп нейронов, «стремящихся» поддержать гомеостаз. Т. Дж. Шорс и Л.Д. Мэтцел (1997) также пришли к заключению о несоответствии свойств ДП, в частности ее длительности, тем, которые должны были бы быть, если бы ДП обеспечивала многолетнее или даже пожизненное сохранение долговременной памяти. Они считают, что ДП – механизм, имеющий отношение не к поддержанию долговременной памяти, но к начальному периоду ее формирования. В пользу этого заключения свидетельствуют и данные И.Н. Кудряшовой (2004), которая показала, что «эффективность синаптической передачи» снижается при достижении критерия обучения по сравнению с таковой в нача-

ле обучения. Как видно, последние заключения согласуются с представлением о рассогласовании как начальном этапе системогенеза и о ДП как электрофизиологическом описании процесса рассогласования.

Исходя из этого предположения о ДП, можно допустить, что хотя длительность ДП недостаточна для рассмотрения ДП в качестве основы долговременной памяти, она может все же оказываться достаточной для того, чтобы рассмотреть ее как *электрофизиологическое проявление затянутого рассогласования*, ведущего к гибели нейронов. Проще говоря, логика предлагаемых здесь представлений предполагает возможность связи ДП с гибелью нейронов. Имеются данные, свидетельствующие в пользу существования такой связи (McEachern J.C., Shaw 1996; Manahan-Vaughan et al. 1999; Ambroginia 2004).

Итак, с системной точки зрения, феномен долговременной потенциации (ДП, LTP) может рассматриваться как имеющий отношение к механизмам научения и памяти, но не потому, что моделирует повышение эффективности проведения возбуждения в нейросетях, а потому, что моделирует рассогласование, свойственное начальным этапам научения.

Заключение

Суммируем проведенное обсуждение, выделив следующую последовательность процессов формирования и функционирования памяти. Научение начинается с рассогласования между потребностями индивида и теми возможностями их удовлетворения, которые предоставляет ему сформированная к данному моменту память. Это рассогласование проявляется на клеточном уровне в несоответствии метаболических «потребностей» клетки и метаболического притока, ею получаемого. В знакомой ситуации оно может быть устранено совершением дефинитивного поведения (рис 9).

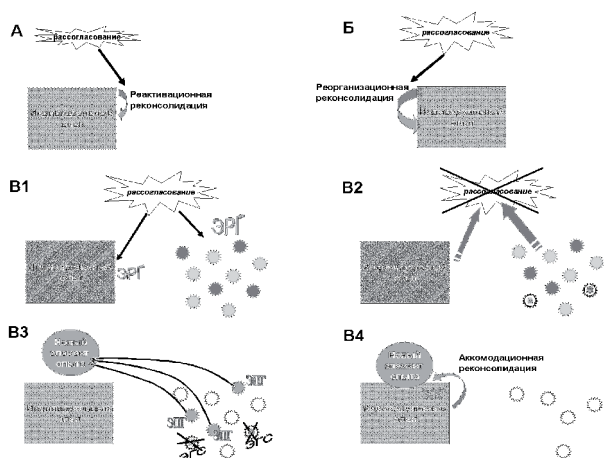


Рис. 9. Варианты и этапы модификации структуры индивидуального опыта (см. текст).

На этом рисунке, А – реактивация памяти в дефинитивном поведении. Реактивация может быть связана с изменением структуры индивидуального опыта за счет реаквационной реконсолидации. Эту реконсолидацию можно представить и как продолжение формирования данной долговременной памяти; во многих экспериментальных моделях, где показывают феномен реконсолидации, за однократным предъявлением обучающей ситуации следуют с разными интервалами одно- или многократные «напоминания» – доучивания (см, напр., Davis et al. 2010). Б – модификация структуры индивидуального опыта в новой ситуации, ограничивающаяся реорганизацией ранее сформированных отношений между системами – элементами индивидуального опыта. Формирование нового элемента опыта не происходит. Данная модификация происходит за счет реорганизационной реконсолидации. В – рассогласование, которое не может быть устранено посредством актуализации имеющейся памяти (А) или реорганизации межсистемных отношений (Б) устраняется формированием новой системы. В1 – экспрессия «ранних» генов (ЭРГ) на первых этапах формирования затрагивает, возможно, как преспециализированные клетки (на этом и других фрагментах В – кружки), так и клетки, принадлежащие к системам имеющегося у индивида опыта (набор этих систем обозначен прямоугольником). В2 – в процессе проб осуществляется селекция: из множества активировавшихся преспециализированных клеток, в том числе и появившихся вследствие неонейрогенеза, отбирается соответствующая совокупность (темные кружки). В3 – при развертывании селекции нейрон оказывается перед выбором: измениться, вовлекаясь в формирование новой системы, затем консолидируемой (экспрессия «поздних» генов – ЭПГ), или умереть (перечеркнутые кружки; экспрессия «генов смерти» – ЭГС). В4 – аккомодационная модификация клеток, специализированных относительно ранее сформированных систем (прямоугольник) обусловлена включением вновь сформированной системы в структуру индивидуального опыта индивида.

В ряде случаев, когда имеющийся у индивида опыт совершения поведения в новой ситуации оказывается недостаточным, может происходить модификация структуры опыта соотношений индивида со средой, ограничивающаяся перестройкой межсистемных отношений – связей между ранее сформированными элементами опыта (системами) (рис.9, Б). Рассогласование, которое не может быть устранено посредством актуализации имеющейся памяти (рис.9,А) или реорганизации межсистемных отношений (рис.9,Б), обуславливает формирование нового элемента опыта (рис.9, В1-4). Формирование новой интеграции, которой предшествует «внутреннее» тестирование и отбор гипотез (Александров 2004б), выражается в пробах. На клеточном уровне эти пробы означают пробные объединения активизирующихся клеток; успешное объединение обеспечивает достижение результата и устраняет рассогласование (рис.9, В2). Эта успешность достигается модификацией одних клеток и элиминацией других (рис.9, В3). После достижения первых результатов клетки, предположительно специализированные относительно исследовательского поведения, и неко-

торые нейроны других актов ранее сформированного поведения, постепенно уменьшают и прекращают активность. Это, возможно, проявляется как во временном изменении внешнего поведения, казалось бы, уже сформированного, так и в новом изменении состава активирующихся клеток. Постепенная стабилизация состава активирующихся нейронов выражается в более стабильном соотношении активаций нейронов и поведения. Экспрессия «поздних» генов обеспечивает реорганизацию отобранных клеток, превращение их в постоянно специализированные относительно вновь сформированной системы. Она же в процессе аккомодационной реконсолидации модифицирует ранее специализированные клетки (рис 9, В4). Таким образом, стабильность специализаций не означает, что сформированная память неизменна.

Литература

- Александров, Ю. И. (1989). Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука.
- Александров, Ю. И. (2004а). Системогенез и смерть нейронов. *Нейрохимия*, 11(1), 5-14.
- Александров, Ю. И. (2004б). Введение в системную психофизиологию. В сб. В. Н. Дружинина (Ред.), *Психология XXI века* (с. 39-85). М.: Пер Се.
- Александров, Ю. И. (2005). Научение и память: традиционный и системный подходы. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, 55 (6), 842-860.
- Александров, Ю. И. (2009). Системно-эволюционный подход: наука и образование. *Культурно-историческая психология*, 4, 33-42.
- Александров, Ю. И. (2012). Психофизиологические закономерности научения и методы обучения. *Психологический журнал*, 33(6), 5-19.
- Александров, Ю. И., Александрова, Н. Л. (2007). Субъективный опыт и культура. Структура и динамика. *Психология. Журнал Высшей школы экономики*, 4(1), 3-46.
- Александров, Ю. И., Александрова, Н. Л. (2010) Комплементарность культуроспецифичных типов познания. *Вестн. Моск. Ун-та. Сер.14. Психология*, 1, 22-35; 3, 18-34 (окончание).
- Александров, Ю. И. (2008). Активный нейрон. В сб. Е. Н. Соколов, А. М. Черноризов (Ред.), *Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование. Фундаментальное руководство* (с. 33-58). М.: Изд-во Тюменского Государственного Университета.
- Александров, Ю. И., Александрова, Н. Л. (2009). Субъективный опыт, культура и социальные представления. М.: Издательство «Института психологии РАН».
- Александров, Ю. И., Брушлинский, А. В., Судаков, К. В., Умрюхин, Е. А. (1999). Системные аспекты психической деятельности. М.: Эдиториал УРСС.
- Александров, Ю. И., Крылов, А. К. (2005) Системная методология в психофизиологии: от нейронов до сознания. В сб. В. А. Барabanчиков (Ред.), *Идея системности в современной психологии* (с. 119-156). М.: Институт психологии РАН.
- Александров, Ю. И., Сварник, О. Е. (2009). Принцип отбора в развитии индивида. Когнитивные исследования. Выпуск. 3. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 77-106.
- Александров, Ю. И., Шевченко, Д. Г. (2004). Научная школа «Системная психофизиология». *Психологический журнал*, 25(6), 93-100.

- Александров, Ю. И., Шевченко, Д. Г., Горкин, А. Г., Гринченко, Ю. В. (1999а). Динамика системной организации поведения в его последовательных реализациях. Психологический журнал, 20(2), 82-89.
- Анохин, К. В. (1996). Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе. Двенадцатые сеченовские чтения. М.: Диалог-МГУ, 23-47.
- Анохин, К. В., Судаков, К. В. (1993). Системная организация поведения: Новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении. Успехи физиологических наук, 24(3), 53-70.
- Анохин, П. К. (1954). Проблема компенсации нарушенных функций и ее значение для клинической медицины. Сообщение I. Хирургия, 10, 758-769.
- Анохин, П. К. (1975). Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина.
- Анохин, П. К. (1978). Философские аспекты теории функциональной системы. М.: Наука.
- Березин, Ф. Б., Раппопорт, С. Л., Шатенштейн, А. А. (1993). Социально-психологическая адаптация и язвенная болезнь. Врач, 4, 16-18.
- Бернар, К. (1871/1937). Лекции по экспериментальной патологии. М.-Л.: Биомедгиз.
- Бунге, М. (1962). Причинность. Место принципа причинности в современной науке. М.: Издательство иностранной литературы.
- Горкин, А. Г. (2011) Параметры оптимальной фильтрации сигнала при тетродной регистрации нейрональной активности. **Журнал высшей нервной деятельности**, 61(5), 1-11.
- Горкин, А. Г., Шевченко, Д. Г. (1995). Различия в активности нейронов лимбической коры при разных стратегиях обучения. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова, 45(1), 90-100.
- Давыдовский, И. В. (1969). Общая патология человека. М.: Медицина.
- Кандель, Э. (2012). В поисках памяти. М.: Астрель.
- Козловский, С. А., Величковский, Б. Б., Варганов, А. В., Никонова, Е. Ю., Величковский, Б. М. (2012). Роль областей цингулярной коры в функционировании памяти человека. Экспериментальная психология, 5(1), 1222.
- Крушинский, Л. В. (1986). Биологические основы рассудочной деятельности. М.: Изд-во МГУ.
- Крылов, А. К. (2007). Психофизиологический анализ рефлекторного взаимодействия со средой. Автореф. дисс. на соискание степени кандидата психол. н. М.: «Изд-во Ин-та психологии РАН».
- Кудряшова, И. Н. (2004). Нейрохимическая регуляция межклеточных взаимодействий при обучении. Автореф. дис. докт. биол. наук. М.: Ин-т ВНД и НФ РАН.
- Кузина, Е. А. (2013). Особенности паттернов специализации нейронов задней цингулярной коры крыс на трех последовательных стадиях консолидации инструментального пищедобывательного поведения. В сб. А. Н. Харитонов (Ред.), Эволюционная и сравнительная психология в России (с. 119-127). М.: Изд-во «Институт Психологии РАН».
- Кузина, Е. А., Горкин, А. Г., Александров, Ю. И. (2004). Динамика связи активности отдельных нейронов цингулярной коры с поведением на последовательных этапах консолидации памяти. Российский физиологический журнал, 90(8), 113-114.
- Марков, А. В., Анисимов, В. А., Коротчаев, А. В. (2010). Взаимосвязь размера генома и сложности организма в эволюционном ряду от прокариот к млекопитающим. Палеонтологический журнал, 4, 3-14.

- Павлов, И. П. (1949). Избранные произведения. М.: Изд-во АН СССР.
- Роуз, С. (1995). Устройство памяти: от молекул к сознанию. М.: Мир.
- Самуилов, В. Д. (2001). Программируемая клеточная смерть у растений. Соросовский образовательный журнал, 7(10), 12-17.
- Сварник, О. Е. (2003). Формирование индивидуального опыта и его нейрогенетическое обеспечение: экспрессия гена *c-fos*. Дис. канд. психол. наук. М.: Изд-во «Ин-т психологии РАН».
- Сварник, О. Е., Анохин, К. В., Александров, Ю. И. (2013). Опыт первого, «вибриссного», навыка влияет на индукцию экспрессии *c-Fos* в нейронах бочонкового поля соматосенсорной коры крыс при обучении второму, «невибриссному», навыку. Журнал высшей нервной деятельности, 63(6), 77-81.
- Сварник, О. Е., Булава, А. И., Фадеева, Т. А., Александров, Ю. И. (2011). Закономерности реорганизации опыта, приобретенного при одно- и многоэтапном обучении. Экспериментальная психология, 4(2), 5-13.
- Северцов, А. Н. (1922). Эволюция и психика. М.: Издание М. и С. Сабашниковых.
- Северцов, А. Н. (2012). Этюды по теории эволюции. Индивидуальное развитие и эволюция. М.: Либроком.
- Созинов, А. А., Крылов, А. К., Александров, Ю. И. (2013). Эффект интерференции в изучении психологических структур. Экспериментальная психология, 6(1), 5-47.
- Соколов, Е. Н. (2004). Нейроны сознания. Психология. Журнал Высшей школы экономики, 1(2), 3-15.
- Судаков, К. В. (1979). Системогенез поведенческого акта. Механизмы деятельности мозга (с. 88-89). М.: Госнаучтехиздат.
- Шанже, Ж.-П., Конн, А. (2004). Материя и мышление. М.-Ижевск: Институт компьютерных исследований; НИЦ Регулярная и хаотическая динамика.
- Швырков, В. Б. (1978). Нейрональные механизмы обучения как формирование функциональной системы поведенческого акта. Механизмы системной деятельности мозга (с. 147). Горький.
- Швырков, В. Б. (1987). Что такое нейрональная активность и ЭЭГ с позиций системно-эволюционного подхода. В сб. В. Б. Швырков и др. (Ред.), ЭЭГ и нейрональная активность в психофизиологических исследованиях. М.: Наука.
- Швырков, В. Б. (1988). Системно-эволюционный подход к изучению мозга, психики и сознания. Психологический журнал, 9(1), 132-148.
- Швырков, В. Б. (2006). Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. В сб. Ю. И. Александров (Ред.), Избранные труды. М.: Изд-во «Институт психологии РАН».
- Швыркова, Н. А. (1986). Активность нейронов коры и гиппокампа в обучении. В сб. В. Б. Швырков (Ред.), Нейроны в поведении: системные аспекты (с. 253-269). М.: Наука.
- Шерстнев, В. В. (1972). Нейрохимическая характеристика «молчащих» нейронов коры мозга. Доклады АН СССР, 202(6), 1473-1476.
- Шерстнев, В. В., Юрасов, В. В., Сторожева, З. И., Грудень, М. А., Яковлева, Н. Е. (2005). Биохимические маркеры апоптоза в различных отделах мозга при обучении, Журнал высшей нервной деятельности им. П. Павлова, 55(6), 729-733.
- Шмальгаузен, И. И. (1982). Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. М.: Наука.
- Alexandrov, Yu. I. (2008). How we fragment the world : the view from inside versus the view from outside. *Social Science Information*, 47, 419-457.
- Alexandrov, Yu. I., & Alexandrov, I. O. (1982) Specificity of visual and motor cortex neurons activity in behavior. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 42, 457-468.

- Alexandrov, Yu. I., Grechenko, T. N., & Gavrillov, V. V., et al. (2000). Formation and realization of individual experience: a psychophysiological approach. In R. Miller, A. M. Ivanitsky, & P. V. Balaban (Eds.), *Conceptual advances in brain research. Vol. 2. Conceptual advances in Russian neuroscience: Complex brain functions* (pp. 181-200). Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Alexandrov, Yu. I., Grinchenko, Yu. V., & Jarvilehto, T. (1990a). Change in the pattern of behavioral specialization of neurons in the motor cortex of the rabbit following lesion of the visual cortex. *Acta Physiologica Scandinavica*, 139, 371-385.
- Alexandrov, Yu. I., Grinchenko, Yu. V., Laukka, S., Jarvilehto, T., & Matz, V. N. (1991). Acute effects of alcohol on unit activity in the motor cortex of freely moving rabbits: comparison with the limbic cortex. *Acta Physiologica Scandinavica*, 142, 429-435.
- Alexandrov, Yu. I., Grinchenko, Yu. V., Laukka, S., Järvillehto, T., Maz, V. N., & Korpusova, A. V. (1993). Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioral specialization. *Acta Physiologica Scandinavica*, 149, 429-435.
- Alexandrov, Yu. I., Grinchenko, Yu. V., Laukka, S., Järvillehto, T., Maz, V. N., & Svetlaev, I. A. (1990b). Acute effect of ethanol on the pattern of behavioral specialization of neurons in the limbic cortex of the freely moving rabbit. *Acta Physiologica Scandinavica*, 140, 257-268.
- Alexandrov, Yu. I., Grinchenko, Yu. V., Shevchenko, D. G., Averkin, R. G., Matz, V. N., Laukka, S., & Korpusova, A. V. (2001). A subset of cingulate cortical neurons is specifically activated during alcohol-acquisition behavior. *Acta Physiologica Scandinavica*, 171, 87-97.
- Alexandrov, Yu. I., Grinchenko, Yu. V., Shevchenko, D. G., Averkin, R. G., Matz, V. N., Laukka, S., & Sams, M. (2013). The effect of ethanol on the neuronal subserving of behavior in the hippocampus. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 3, 107-130.
- Allsopp, T. E., & Fazakerley, J. K. (2000). Altruistic cell suicide and the specialized case of the virus-infected nervous system. *Trends in Neuroscience*, 23, 284-290.
- Ambrogini, P., Orsini, L., Mancini, C., Ferri, P., Ciaroni, S., & Cuppini, R. (2004). Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus. *Neuroscience Letters*, 359, 13-16.
- Anokhin, K. V., Tiunova, A. A., & Rose, S. P. R. (2002). Reminder effects – reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *European Journal of Neuroscience*, 15, 1759-1765.
- Anokhin, P. K. (1974). *Biology and neurophysiology of the conditioned reflex and its role in adaptive behavior*. New York: Pergamon Press.
- Barry, D. N., & Commins, S. (2011). Imaging spatial learning in the brain using immediate early genes: insights, opportunities and limitations. *Reviews in the neurosciences*, 22, 131-42.
- Bonner, J. T. (1988). *The evolution of complexity by means of natural selection*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Brecht, M., Schneider, M., & Manns, I. D. (2005). Silent neurons in Sensorimotor Cortices: Implication for Cortical Plasticity. In F. F. Ebner (Ed.), *Neural plasticity in adult somatic sensory-motor systems* (pp. 1-19). Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC.
- Buitrago, M. M., Ringer, T., Schulz, J. B., Dichgans, J., & Luft, A. R. (2004). Characterization of motor skill and instrumental learning time scales in a skilled reaching task in rat. *Behavioural Brain Research*, 155, 249-256.

- Cacioppo, J. T., & Gardner, W. L. (1999). Emotion. *Annual Review of Psychology*, *50*, 191-214.
- Carleton, A., Petreanu, L. T., Lansford, L., & Lledo, P.-M. (2003). Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, *6*, 507-518.
- Chestek, C. A., Batista, A. P., Santhanam, G., Yu, B. M., Afshar, A., Cunningham, J. P., Gilja, V., Ryu, S. I., Churchland, M. M., & Shenoy, K. V. (2007). Single-neuron stability during repeated reaching in macaque premotor cortex. *The Journal of Neuroscience*, *27*, 10742-10750.
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 269-298.
- Clayton, D. F. (2000). The genomic action potential. *Neurobiology of Learning and Memory*, *74*, 185-216.
- Cramer, S. C., & Chopp, M. (2000). Recovery recapitulates ontogeny. *Trends in Neuroscience*, *23*, 265-271.
- Davis, S., Renaudineau, S., Poirier, R., Poucet, B., Save, E., & Laroche, S. (2010). The formation and stability of recognition memory: what happens upon recall? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *4*, 1-11.
- Dudai, Y. (2002). *Memory from A to Z. Keywords, Concepts and Beyond*. Oxford: Oxford Univ. Press.
- Dudai, Y. (2012). The restless engram consolidations never end. *The Annual Review of Neuroscience*, *35*, 227-247.
- Edelman, G. M. (1987). *Neural Darwinism: The theory of neural group selection*. New York: Basic Books.
- Einarsson, E. O., & Nader, K. (2012). Involvement of the anterior cingulate cortex in formation, consolidation, and reconsolidation of recent and remote contextual fear memory. *Learning & Memory*, *19*, 449-452.
- Erickson, C. A., & Desimone, R. (1999). Responses of macaque perirhinal neurons during and after visual stimulus association learning. *Journal of Neuroscience*, *19*, 10404-10416.
- Fodor, J. (2007). Against Darwinism. In S. Vosniadou, D. Kayser, & A. Protopapas (Eds.), *Proceedings of EuroCogSci07* (pp. 23-28). Lawrence Erlbaum Associates.
- Frankland, P. W., Köhler, S., & Josselyn, S. A. (2013). Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends in Neuroscience*, *36*, 497-503.
- Fraser, G. W., & Schwartz, A. B. (2012). Recording from the same neurons chronically in motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *107*, 1970-1978.
- Freeman, J. H. Jr., & Gabriel, M. (1999). Changes of cingulothalamic topographic excitation patterns and avoidance response incubation over time following initial discriminative conditioning in rabbits. *Neurobiology of Learning and Memory*, *72*, 259-272.
- Gabriel, M., Vogt, B. A., Kubota, Y., Poremba, A., & Kang, E. (1991). Training-stage related neuronal plasticity in limbic thalamus and cingulate cortex during learning: a possible key to mnemonic retrieval. *Behavioral Brain Research*, *46*, 175-185.
- Goldstein, K. (1933). *The organism*. N.Y.: American Book Co.
- Greenberg, P. A., & Wilson, F. A. W. (2004). Functional stability of dorsolateral prefrontal neurons. *Journal of Neurophysiology*, *92*, 1042-1055.
- Gregory, T. R. (2001). Coincidence, coevolution, or causation? DNA content, cell size, and the C-value enigma. *Biological Reviews*, *76*, 65-101.
- Hayden, B. Y., Smith, D. V., & Platt, M. L. (2010). Cognitive control signals in posterior cingulate cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*, 1-8.
- Horn, G. (2004). Pathways of the past: The imprint of memory. *Nature Review of Neuroscience*, *5*, 108-121.

- Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O., & Nadel, L. (2008). The dynamics of memory: Context-dependent updating. *Learning & Memory*, *15*, 574-579.
- Jackson, A., Mavoori, J., & Fetzi, E. E. (2007). Correlations between the same motor cortex cells and arm muscles during a trained task, free behavior, and natural sleep in the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, *97*, 360-374.
- Karni, A., Meyer, G., Jezard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidences for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, *377*, 155-158.
- Katche, C., Dorman, G., Slipczuk, L., Cammarota, M., & Medina, J. H. (2013). Functional integrity of the retrosplenial cortex is essential for rapid consolidation and recall of fear memory. *Learning & Memory*, *20*, 170-173.
- Kelly, A. M. C., & Garavan, H. (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cerebral Cortex*, *15*, 1089-1102.
- Kempermann, G., Kuhn, G. H., & Gage, F. H. (1998). Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, *18*, 3206-3212.
- Kubik, S., Miyashita, T., & Guzowski, J. F. (2007). Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions. *Learning & Memory*, *14*, 758-770.
- Lee, Y., Park, K. H., Baik, S. H., Cha, & Ch. I. (1998). Attenuation of c-Fos basal expression in the cerebral cortex of aged rat. *NeuroReport*, *9*, 2733-2736.
- Leist, M., & Jaattela, M. (2001). Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. *Nature Reviews*, *2*, 1-10.
- Manahan-Vaughan, D., Behnisch, T., & Reymann, K. G. (1999). ACPD-mediated slow-onset potentiation is associated with cell death in the rat CA1 region in vivo. *Neuropharmacology*, *38*, 487-494.
- McEachern, J. C., & Shaw, Ch. A. (1996). An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model. *Brain Research Reviews*, *22*, 51-92.
- McKenzie, S., & Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and reconsolidation: Two lives of memories? *Neuron*, *71*, 224-233.
- Nader, K. (2003). Response to Arshavsky: Challenging the old views. *Trends in Neuroscience*, *26*, 466-468.
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*, 722-726.
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, *278*, 58-63.
- Paton, J. A., & Nottebohm, F. N. (1984). Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science*, *225*, 1046-1048.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1997). *The Rat Brain in Stereotaxic Co-Ordinates*. New York: Academic Press.
- Piaget, J. (1951). *Play, dreams, and imitation in childhood*. New York: Norton.
- Prickaerts, J., Koopmans, G., Blokland A., & Scheepens A. (2004). Learning and adult neurogenesis: Survival with or without proliferation? *Neurobiology of Learning and Memory*, *81*, 1-11.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Review Neuroscience*, *4*, 193-202.
- Raoul, C., Pettmann, B., & Henderson, C. E. (2000). Active killing of neurons during development and following stress: a role for p75^{NTR} and Fas? *Current Opinion in Neurobiology*, *10*, 111-117.
- Rotenberg, V.S., & Schattenstein, A. A. (1990). Neurotic and psychosomatic disorders. Interdependence in terms of the search activity. *The Pavlovian journal of biological science*, *25*, 43-47.

- Rotenberg, V. S., & Schattenstein, A. A. (1994). Neurotic and psychosomatic disorders: Psychophysiological approach based on search activity concept. *Homeostasis*, 35, 265-268.
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learning & Memory*, 7, 73-84.
- Schmidt, E. M., Bak, M. J., & McIntosh, J. S. (1976). Long-term chronic recordings from cortical neurons. *Experimental Neurology*, 52, 496-506.
- Sherstnev, V. V., Gruđen, M. A., Alexandrov, Yu. I., Storozheva, Z. I., Golubeva, O. N., & Proshin, A. T. (2013). Different populations of neurons in relevant brain structures are selectively engaged in the functioning of long-term spatial memory. *Neurochemical Journal*, 7(4), 278-283.
- Shima, K., Mushiake, H., Saito, N., & Tanji, J. (1996). Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 8694-8698.
- Shors, T. J., & Matzel, L. D. (1997). Long-term potentiation [LTP]: what's learning got to do with it? *Behavioral and Brain Sciences*, 20, 597-655.
- Shors, T. J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T., & Gould, E. (2001). Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410, 372-376.
- Shvyrkov, V. B. (1986). Behavioral specialization of neurons and the system-selection hypothesis of learning. In F. Klix, H. Hagendorf (Eds.), *Human memory and cognitive capabilities*. Amsterdam: Elsevier, 599-611.
- Smith, D. M., Barredo, J., & Mizumori, S. J. Y. (2012). Complimentary roles of the hippocampus and retrosplenial cortex in behavioral context discrimination. *Hippocampus*, 22, 1121-1133.
- Stone, E. A., Zhang, Y., John, S., Filer, D., & Bing, G. (1993). Effect of locus coeruleus lesion on c-fos expression in the cerebral cortex caused by yohimbine injection or stress. *Brain Research*, 603, 181-185.
- Strassmann, J. E., Zhu, Y., & Queller, D. C. (2000). Altruism and social cheating in the social amoeba *Dictyostelium discoideum*. *Nature*, 408, 965-967.
- Svarnik, O. E., Alexandrov, Yu. I., Gavrilov, V. V., Grinchenko, Yu. V., & Anokhin, K. V. (2005). Fos expression and task-related neuronal activity in rat cerebral cortex after instrumental learning. *Neuroscience*, 136, 33-42.
- Svarnik, O. E., Bulava, A. I., & Alexandrov, Y. I. (2013). Expression of c-Fos in the rat retrosplenial cortex during instrumental re-learning of appetitive bar-pressing depends on the number of stages of previous training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7(78). doi: 10.3389/fnbeh.2013.00078.
- Swadlow, H. A., & Hicks, T. P. (1997). Subthreshold receptive fields and baseline excitability of «silent» S1 callosal neurons in awake rabbits: contributions of AMPA/kainate and NMDA receptors. *Experimental Brain Research*, 115, 403-409.
- Thompson, L. T., & Best, P. J. (1990). Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Research*, 509, 299-308.
- Tracy, J., Flanders, A., Madi, S., Laskas, J., Stoddard, E., Pyrros, A., Natale, P., & DelVecchio, N. (2003). Regional brain activation associated with different performance patterns during learning of a complex motor skill. *Cerebral Cortex*, 13, 904-910.
- Vetere, G., Restivo, L., Novembre, G., Aceti, M., Lumaca, M., & Ammassari-Teule, M. (2011). Extinction partially reverts structural changes associated with remote fear memory. *Learning & Memory*, 18, 554-557.

- Vikman K. S., Duggan A. W., & Siddall P. J. (2003). Increased ability to induce long-term potentiation of spinal dorsal horn neurons in monoarthritic rats. *Brain Research*, 990, 51-57.
- Vogt, B. A., & Paxinos, G. (2014) Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Structure and Function*, 219, 185-92.
- Vogt, B. A., Sikers, R. W., Swaldow, H. A., Weyand, & Th. G. (1986) Rabbit cingulate cortex: cytoarchitecture, physiological border with visual cortex, and different cortical connections of visual, motor, postsubicular and intracingulate origin. *Journal of Comparative Neurology*, 248, 74-94.
- Weber, A., Prokazov, Y., Zuschmitter, W., & Hauser, M. J. B. (2012). Desynchronisation of glycolytic oscillations in yeast cell populations. *PLoS ONE*, 7(9): e43276. doi:10.1371.
- Weible, A. P., Rowland, D. C., Monaghan, C. K., Wolfgang, N. T., & Kentros, C. G. (2012). Neural correlates of long-term object memory in the mouse anterior cingulate cortex. *Journal of Neuroscience*, 32, 5598–5608.
- Weible, A. P., Rowland, D. C., Pang, R., & Kentros, C. (2009). Neural correlates of novel object and novel location recognition behavior in the mouse anterior cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 102, 2055–68.
- Whishaw, I. Q., Sarna, J. R., & Pellis, S. M. (1998). Evidence for rodent-common and species-typical limb and digit use in eating, derived from a comparative analysis of ten rodent species. *Behavioural Brain Research*, 96, 79-91.
- Williams, J. C., Rennaker, R. L., & Kipke, D. R. (1999). Stability of chronic multichannel eural recordings: implications for a long-term neural interface. *Neurocomputing*, 26, 1069–1076.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261, 1055-1058.
- Wirth, S., Yanike, M., Frank, L. M., Smith, A. C., Brown, E. N., & Wendy, A. S. (2003). Single neurons in the monkey hippocampus and learning new associations. *Science*, 300, 1578-1581.
- Wright, R. (1995). *The moral animal. Evolutionary psychology and everyday life*. N. Y.: Vintage Books.
- Xue, Z. M. (1998). The studies on neurogenesis induced by brain injury in adult ring dove. *Cell Research*, 8, 151-162.
- Yuan, J., & Yankner, B. A. (2000). Apoptosis in the nervous system. *Nature*, 407, 802- 809