

ДИСКУССИИ

УДК 612.01+612.82+616-092

**НАУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ:
ТРАДИЦИОННЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ПОДХОДЫ*¹**

© 2005 г. Ю. И. Александров

*Лаборатория нейрофизиологических основ психики им. В.Б. Швыркова
Института психологии РАН, Москва,
e-mail: nyualex@psychol.ras.ru*

Поступила в редакцию 13.01. 2005 г.
Принята в печать 04.04.2005 г.

Задачей работы было рассмотрение закономерностей научения и памяти с позиций системного подхода и сравнение этого взгляда с традиционным. Активность нейрона рассматривается не как реакция на синаптический приток, обеспечивающая проведение возбуждения, а как средство изменения соотношения со средой, "действие", которое обуславливает устранение рассогласования между "потребностями" клетки и ее микросредой. В качестве нейронных механизмов научения и консолидации памяти рассматривается не формирование стойкого повышения эффективности синаптической передачи в цепях связанных нейронов, а системогенез, становление новых системных специализаций нейронов, которые не обязательно синаптически прямо связаны. Обсуждается роль процессов селекции, реконсолидационных модификаций ранее сформированной памяти, активации генов, нейрогенеза и апоптоза в системогенезе, развертывающемся как в нормальном, так и в патологическом состояниях. Индивидуальное развитие рассматривается как последовательность системогенезов. Обосновывается системная трактовка феномена долговременной потенциации. В заключение предлагается схема, в которой представлены варианты и этапы формирования памяти.

Ключевые слова: нейрон, экспрессия генов, нейрогенез, апоптоз, консолидация, реконсолидация, долговременная потенциация, системогенез, патология.

Learning and Memory: Traditional and Systemic Approach

Yu. I. Alexandrov

*V.B. Shvyrkov Laboratory of Neural Bases of Mind, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia,
e-mail: nyualex@psychol.ras.ru*

The same empiric event may appear as different facts for authors adhering to different theories. The present work was designed with analyze learning and memory from the viewpoint of systemic approach and to compare this view with the traditional one. Neuron's activity is considered not as a response to synaptic inflow that ensures the conduction of excitation but as means of changing the relation with environment, "action" that helps eliminate the discrepancy between cell's needs and its microenvironment. It is suggested that learning and memory consolidation is based not on a consistent increase in efficacy of synaptic transmission in neuronal chains but on systemogenesis – establishment of new systemic specializations of neurons not necessarily linked directly through synapses. The article discusses the role of systemogenetic processes taking place in normal as well as in pathological state: selection, reconsolidational modifications of previously formed memory store, genes activation, neurogenesis and apoptosis. The systemic understanding of the phenomenon of long-term potentiation is substantiated. Finally, the scheme is suggested describing variants and stages of memory store formation.

Key words: neuron, genes expression, neurogenesis, apoptosis, consolidation, reconsolidation, long-term potentiation, systemogenesis, pathology.

Проблема научения и памяти принадлежит к числу наиболее интенсивно разрабатываемых. В настоящем сообщении проблема научения и памяти будет рассмотрена с позиций системного подхода

да, развиваемого в течение многих лет в системной психофизиологии, базирующейся на теории функциональных систем. Позиции системной психофизиологии, являясь оригинальными, не остаются, однако, островком, изолированным от остальной науки. Оценка содержания целого ряда теоретических и экспериментальных статей, появившихся за последнее время в авторитетных научных журна-

*¹ Статья подготовлена по материалам доклада, представленного на Вторые симоновские чтения 20 апреля 2004 г. (Научение и память: системная перспектива // Вторые симоновские чтения. М.: Изд-во РАН, 2004. С. 3–51).

лах, позволяет заключить, что налицо новая фаза движения науки от “стимульного” к “целевому” и “холистическому” детерминизму, к утверждению системности и подчеркиванию активности индивида. Это движение еще не является главным направлением развития науки, но получает все большую поддержку, “официализируется” (см., например, [54, 94]; здесь и далее: более развернутые ссылки на литературу можно найти в цитированной выше публикации доклада, представленного на Вторых симоновских чтениях, а также в работах [1–4, 34, 36, 37]).

Несмотря на отмеченную тенденцию, и в настоящее время сохраняются существенные различия между системной и традиционной парадигмами. Естественно, подход к экспериментальному изучению закономерностей научения и памяти и к трактовке полученного материала в значительной мере зависит от методологических установок исследователя. Эмпирическое явление превращается в факт, будучи интерпретированным в терминах теории. Поэтому одно и то же явление может предстать для авторов, придерживающихся разных теорий, в качестве разных фактов.

Вот почему мне представляется важным не только показать, как выглядят закономерности научения и памяти с позиций системного подхода, но и сравнить этот взгляд с традиционным.

На протяжении ряда лет концептуальный аппарат данного варианта системного подхода многократно описывался (см., например, [1, 2, 5, 10, 30, 31]). Я остановлюсь лишь на том, что считаю совершенно необходимым для последующего изложения логики системного анализа названной проблемы.

ДЕТЕРМИНАЦИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНА

От нейрона сумматора к его интегративной деятельности

Традиционно нейрон рассматривается как элемент, входящий в проводящую структуру большей или меньшей сложности, например в рефлекторную дугу. Тогда функцией нейрона оказывается обеспечение проведения возбуждения. При этом в качестве стимула рассматривается пресинаптическая импульсация, а в качестве реакции – импульсация постсинаптического нейрона. Иными словами, нейрон, как и организм, реагирует на стимулы.

Важнейшим событием в развитии теории функциональных систем стало определение системообразующего фактора – результата системы, под которым понимается полезный приспособительный эффект в соотношении организма и среды, достигаемый при реализации системы. Таким образом, в качестве детерминанты поведения в теории функциональных систем рассматривается не прошлое

по отношению к поведению событие – стимул, а будущее – результат [10]. Однако теория функциональных систем включала наряду с понятием “результат” и понятие “пусковой стимул”. Это сочетание отражало, как я полагаю, эклектичность классического варианта теории. Кажущаяся необходимость использования понятия “пусковой стимул” отпала при рассмотрении поведенческого акта не изолированно, а как компонента поведенческого континуума: последовательности поведенческих актов, совершаемых индивидом на протяжении его жизни. При этом оказывается, что следующий акт в континууме реализуется после достижения и оценки результата предыдущего акта. Места для стимула, в том числе и пускового, в континууме нет [30].

Решающий шаг на пути формирования системного подхода к пониманию активности нейрона был сделан П.К. Анохиным [10]. В концепции интегративной деятельности нейрона, предложенной им вместо традиционной “суммационной” концепции, рассматривающей нейрон как сумматор и проводник возбуждения в рефлекторной дуге, генерация потенциалов действия нейроном рассматривалась как обеспечение достижения результата системы и следствие внутринеуронных химических процессов. Однако, хотя в этой новой концепции и подчеркивалась роль межклеточных контактов в *обмене метаболическими субстратами* между клетками, а *не в проведении возбуждения*, активность нейрона в ней все еще рассматривалась как реакция, следующая в ответ на стимул, – импульсацию пресинаптических нейронов.

Нейрон как “организм” в организме

Следующим шагом в развитии системных представлений о детерминации активности нейрона было обоснование утверждения, что нейрон, как и любая живая клетка, реализует генетическую программу, нуждаясь в метаболитах, поступающих к нему от других клеток [31]. Активность нейрона, как и поведение организма, является не реакцией на стимул, а средством изменения соотношения со средой, “действием”, которое обуславливает достижение результата. *Последовательность* событий в деятельности нейрона становится сопоставимой с той, которая характеризует активный целенаправленный организм.

Иначе говоря, активность нейрона, как и поведение организма, рассматривается не как реакция, а как средство изменения соотношения со средой, направленное в будущее “действие”, которое обуславливает устранение несоответствия между “потребностями” и микросредой, в частности, за счет изменения синаптического притока. Это изменение, если оно приведет к удовлетворению текущих метаболических “потребностей” нейрона, т.е. к до-

стижению им метаболического “результата”, обусловит прекращение импульсной активности.

Предполагается, что рассогласование между “потребностями”, определяемыми генетически, и реально поступающими метаболитами может иметь место как при генетически обусловленных изменениях метаболизма клетки, так и при изменении притока метаболитов от других клеток.

Таким образом, в рамках данных представлений, нейрон – не “кодирующий элемент”, “проводник” или “сумматор”, а организм в организме, обеспечивающий свои “потребности” за счет метаболитов, поступающих от других элементов.

Роль большинства химических соединений, поступающих в “микросреду” клетки, сводится к изменению свойств и скорости синтеза имеющихся в ней белков или к инициации синтеза новых белков. На метаболизм нейрона влияют и нейромедиаторы, выделяемые из терминалей контактирующих с ним нейронов. Соединяясь со “своим” рецептором, медиатор не только изменяет проницаемость ионных каналов, но и оказывает влияние на внутриклеточные процессы, выступая в качестве индуктора внутриклеточных метаболических превращений (см., например, [29]). Однако и изменение проницаемости ионных каналов также оказывает существенное влияние на метаболизм клетки: трансмембранный транспорт метаболитов, поддержание уровня рН внутри клетки [86].

Достижение результата на уровне целого организма и отдельной клетки

Наряду со сходством [66] закономерностей обеспечения жизнедеятельности нейрона и одноклеточного организма между ними существует и серьезное различие. Одноклеточный организм (как, впрочем, и многоклеточный) может обеспечить свои метаболические потребности за счет лишь собственной активности. Нейрон же обеспечивает “потребности” своего метаболизма, объединяясь с другими элементами организма в функциональную систему. Их взаимодействие, совместная активность приводят к достижению результата, новому соотношению целостного индивида и среды.

“Извне”, на уровне целостного индивида, при анализе его внешнего поведения, результат описывается как определенное соотношение организма и внешней среды, которое прекращает действие, направленное на его достижение, и делает возможной реализацию следующего действия. “Изнутри”, на уровне отдельных нейронов, достижение результата выступает как удовлетворение метаболических “потребностей” нейронов и прекращает их импульсную активность. *Эта активность и есть нейронные основы поведения.* Рис. 1 иллюстрирует прекращение активаций нейронов цингулярной и антеролатеральной областей коры мозга кролика при достижении результатов инструмен-

тального поведения: захват кольца или контакт с педалью [41].

“Действие” нейрона

“Действие” нейрона, его импульсная активность, не только влияет на микросреду, но изменяет и сам разряжающийся нейрон; его чувствительность к синаптическому притоку существенно модифицируется [45]. Эта модификация может быть рассмотрена как показатель подготовки нейрона к будущему притоку, связанному с его активностью. Иначе говоря, разряжаясь, нейрон не только обеспечивает необходимый ему метаболический приток, но и подготавливается к его “утилизации” [2].

В рамках традиционного подхода к пониманию нейрона как проводника возбуждения закономерно возникает вопрос, сформулированный Кэнделом: “Почему имеются разные нейротрансмиттеры, если лишь одного достаточно для того, чтобы опосредовать передачу всех электрических сигналов?” (см. в работе [23]). Многообразие теоретических построений, предлагаемых для того, чтобы ответить на этот простой вопрос, впечатляет ([23] и другие статьи в Журнале эволюц. биохимии и физиологии. 1990. Т. 26. № 5).

С позиций представления о системной детерминации активности нейронов нейротрансмиттер больше не рассматривается как стимул, действующий на нейрон (или отдельный его локус), а нейрон – не рассматривается как передатчик электрических сигналов. Вместо этого нейротрансмиттеры или медиаторы (биологически активные вещества, являющиеся посредником в процессе передачи возбуждения путем синаптического влияния) рассматриваются как *метаболиты* – вещества, необходимые для метаболизма клетки, которые вносят вклад в удовлетворение ее “потребностей”. Многообразие этих потребностей таково, что разнообразие медиаторов не кажется удивительным. Проблема же “множественности нейротрансмиттеров” превращается при этом в проблему определения специфики метаболических паттернов, связанных с обеспечением тех или иных “потребностей”.

НАУЧЕНИЕ КАК ОБРАЗОВАНИЕ “СЛЕДОВ” И КАК СИСТЕМОГЕНЕЗ

Системно-селекционная концепция научения

В настоящее время стало общепризнанным, что многие закономерности модификации функциональных и морфологических свойств нейронов, а также регуляции экспрессии генов, лежащие в основе научения у взрослых, сходны с теми, которые определяют процессы созревания, характеризующие ранние этапы онтогенеза [6, 7]. Это дает авторам основание рассматривать научение как реактивацию процессов созревания, имеющих место в раннем онтогенезе. В теории функциональ-

ных систем уже довольно давно было обосновано представление о том, что системогенез имеет место не только в раннем онтогенезе [10], но и у взрослых. Формирование нового поведенческого акта у индивида в любом возрасте есть системогенез – формирование новой системы.

Позднее был сделан вывод, что принципиальным для понимания различий роли отдельных нейронов в обеспечении поведения является учет истории формирования поведения, т.е. истории последовательных системогенезов [1, 6]. Далее была разработана системно-селекционная концепция научения [31], которой созвучны идеи Дж. Эдельмана о селективном (отбор из множества клеток мозга нейронов с определенными свойствами), а не инструкторном (изменение свойств, “инструктирование” клеток соответствующими сигналами) принципе, лежащем в основе формирования нейронных объединений на ранних и поздних стадиях онтогенеза [52].

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

С системных позиций формирование новой системы рассматривается как формирование нового элемента индивидуального опыта в процессе научения. В основе формирования новых функциональных систем при научении лежит селекция нейронов из “резерва” (предположительно низкоактивных 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 вновь 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”, согласуется с данными, полученными в работах ряда лабораторий [44, 92, 95 и др.], 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 постоянными (в эксперимен-

те – в течение всего периода хронической регистрации: недели и даже месяцы).

Извлечение материала памяти при реализации поведения

Как используется материал памяти, сформированный при научении, для реализации поведения? Установлено, что поведение обеспечивается не только посредством реализации новых систем, сформированных при обучении актам, которые составляют это поведение, но и посредством одновременной реализации множества более старых систем, сформированных на предыдущих этапах индивидуального развития. Последние могут вовлекаться в обеспечение многих поведений, т.е. относиться к системам, которые являются общими для разных актов.

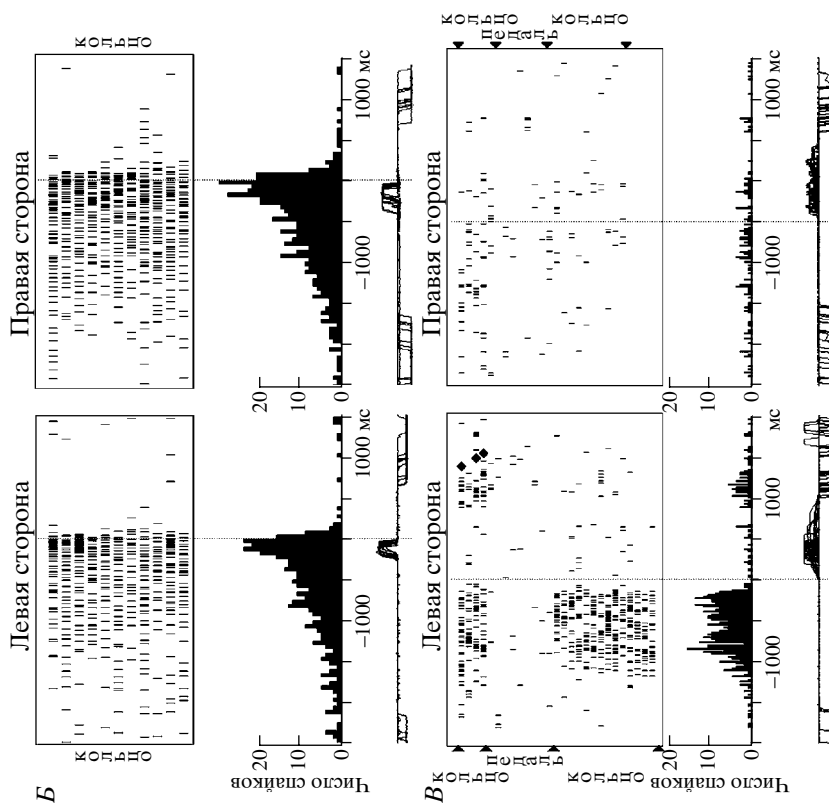
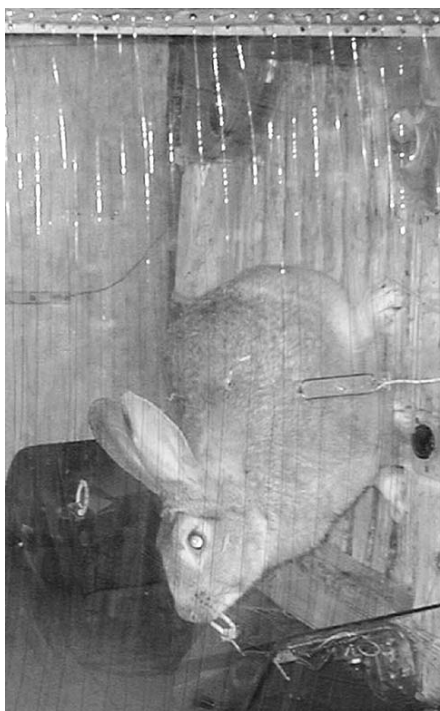
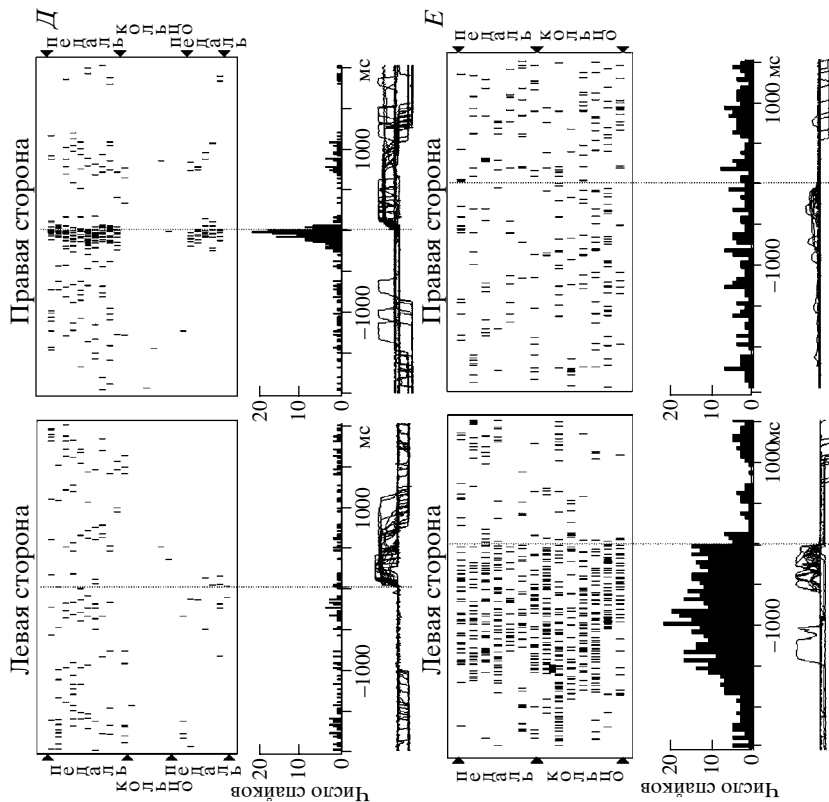
Таким образом, системная структура поведения отражает историю его формирования. Иначе говоря, реализация поведения есть реализация истории формирования поведения, т.е. множества систем, каждая из которых фиксирует этап становления данного поведения в процессе индивидуального развития. Отсюда логически следует и экспериментально подтверждается [5] положение о том, что нейронное обеспечение *внешне одного и того же* поведения различается, если история формирования этого поведения различна.

Поскольку история формирования поведения лежит в основе закономерностей его реализации, ясно, что “исторический нигилизм” отрицательно сказывается на понимании получаемого экспериментального материала. Влияние особенностей индивидуального развития на активность мозга выявляется не только при изучении нейронных основ поведения, но при решении самых разных исследовательских задач [53, 57 и мн. др.].

Неонейрогенез

К настоящему времени получены убедительные доказательства наличия неонейрогенеза у взрослых птиц, а также млекопитающих, в том числе у людей [46, 56, 79, 82]. Показано, что число выживших нейронов, вновь появившихся в процессе нейрогенеза у взрослых животных, увеличивается при содержании последних в обогащенной среде специализируются относительно новых систем.

Неонейрогенез может иметь значение и для пополнения наборов нейронов первичного и/или вторичного ассортиментов в условиях патологии [98] (рис. 2). Пополнение, компенсирующее гибель нейронов, в том числе преспециализированных клеток, может происходить, возможно, и в норме (о гибели нейронов в норме – см. ниже). Высокая степень гипотетичности последнего предположе-



ния подчеркивается знаком вопроса на рис. 2 (у стрелки, идущей от фрагмента "Компенсация"). В то же время при учете того, что преспециализиро-

ванные клетки (первичный ассортимент) – резерв для формирования новой памяти, это предположение хорошо согласуется с представлением о том,

что интенсификация пролиферации клеток при данном научении имеет значение для будущего научения [82].

Что касается компенсации специализированных клеток (вторичного ассортимента), трудно допустить, чтобы и она могла происходить вне системных процессов, требующих активации клеток, принадлежащих к системе, и проб, направленных на достижение ее результата. Возможно, такие пробные согласования новых и “старых” клеток могут разворачиваться во время реконсолидационных процессов (см. ниже).

Консолидация памяти: формирование и упрочение “следов” посредством повышения эффективности синапсов

Проблема формирования и консолидации памяти решается с применением самых современных методов и базируется на современных концептуальных схемах, хотя 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. Соответственно при всем разнообразии подходов к пониманию консолидации в качестве наиболее базовой ее закономерности рассматривается долгосрочное усиление синаптического проведения в дуге (дугах) рефлекса, сетях и пр.

С системных позиций нейрон не рассматривается как проводник возбуждения. Поэтому проблема механизмов увеличения эффективности проведения не возникает.

Рис. 1. Активации нейронов цингулярной и антеролатеральной моторной областей коры кроликов, прекращающиеся при достижении результатов инструментального поведения. Экспериментальная клетка (А и Г), в которой инструментальное пищевое поведение реализуется животным попеременно потягиванием за кольцо (А) или нажатием на педаль (Г). Клетка снабжена парой кормушек, автоматически подающихся при нажатии на соответствующие педали (расположенные у той же, что и кормушка, стенки клетки) или при потягивании за соответствующие кольца. Ниже – растры импульсации и гистограммы активности нейронов антеролатеральной (Б и Д) и цингулярной (В и Е) областей коры. Б – нейрон антеролатеральной коры активируется при подходе, захвате и потягивании обоих колец, Д – нейрон антеролатеральной коры активируется при контакте с правой, но не левой педалью. Активация при подходе к кольцу и его захвате не появляется. В – нейрон цингулярной коры активируется при захвате левого, но не правого кольца. Активация при подходе к педальям и нажатии на них не появляется. Е – нейрон цингулярной коры активируется как при подходе, захвате и потягивании левого кольца, так и при подходе и нажатии на левую педаль. На В и Д растры и гистограммы построены относительно начала потягивания за кольцо и начала нажатия на педаль соответственно; на Б и Е – относительно завершения потягивания за кольцо и нажатия на педаль. Вертикальные линии, проходящие через все компоненты фрагментов Б–Е, обозначают момент, от которого производилось построение растров и гистограмм. На растрах вертикальные черточки обозначают отдельные импульсы нейрона, а горизонтальные ряды черточек – последовательность импульсов в отдельном цикле пищевого поведения. Под растрами – кумулятивные гистограммы с шириной канала 20 мс (для В и Д) и 50 мс (для Б и Е). Внизу – актограммы поведения для всех циклов пищевого поведения, совершенных животным при регистрации импульсации данного нейрона. На актограмме смещение линий вверх соответствует потягиванию кольца или нажатию на педаль, вниз – опусканию морды животного в кормушку. На В ромбами указаны повторные потягивания, на Е прямоугольником указано первое потягивание в случае, когда животное в пищевом цикле реализовало несколько раз инструментальный акт.

Fig.1. Activations of neurons in cingulate and anterolateral motor cortices in rabbits are stopped by achieved results of instrumental behavior. Experimental cage (A and G) where the instrumental food-acquisition behavior is realized by pulling the ring (A) or pressing the pedal (G). The cage is equipped with a pair of feeders providing portions of food after an animal presses the corresponding pedal (located at the same cage wall) or pulls the corresponding ring. Below are depicted rasters and histograms of impulses of the anterolateral (B and D) and cingulate (V and E) cortical neurons. B – a neuron of the anterolateral cortex is activated during approaching, grasping, and pulling both rings. D – a neuron of the anterolateral cortex is activated during the contact with the right but not with the left pedal. Activations also do not appear during approaching and grasping the ring. V – a neuron of the cingulate cortex is activated during grasping the left but not the right ring. It is not activated during approaching the pedals and pressing any of them. E – a neuron of the cingulate cortex is activated both during approaching, grasping, and pulling the left ring and during approaching and pressing the left pedal. In B and D rasters and histograms are plotted with respect to the onset of pulling the ring and pressing the pedal, respectively; in V and E, they are plotted with respect to the end of pulling the ring and pressing the pedal. Vertical lines crossing all components in B–E indicate the reference moment for rasters and histograms. Vertical dashes in rasters indicate single neuronal impulses, and series of horizontal dashes mark an impulse sequences within a cycle of food acquisition. Below the rasters are depicted cumulative histograms with the bin width of 20 ms (V and D) and 50 ms (B and E). At the bottom are actograms of behavior for all the food-acquisition cycles performed by the animal during the recording of activity of the given neuron. In an actograms: upward deviation corresponds to pulling a ring or pressing a pedal, downward deviation corresponds to animal's head lowering into a feeder. Rhombs in B mark repeated pullings, a rectangle in E indicates the first pulling in the cycle during which the animal repeatedly performed the instrumental act.

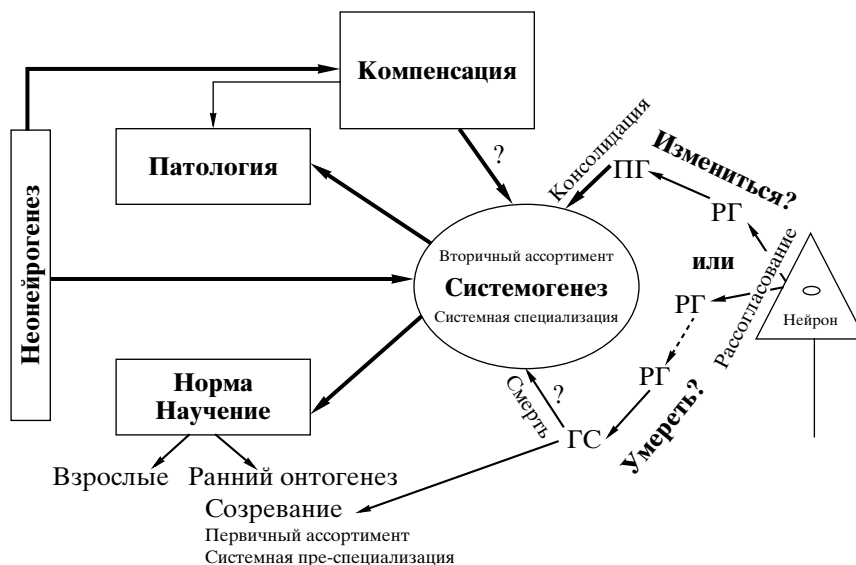


Рис. 2. Умереть или измениться? Теоретическая схема. РГ – “ранние” гены, ПГ – “поздние” гены, ГС – гены “смерти”.
Объяснение в тексте.

Fig. 2. Change or die? Theoretical scheme. РГ – “early” genes; ПГ, “later” genes; (ГС), genes of “death”.

Какие же закономерности можно выделить в процессах формирования и сохранения памяти, если посмотреть на них с системной точки зрения? И если не рассматривать в качестве основы таких процессов механизм увеличения синаптической проводимости в цепях связанных нейронов, как быть с огромным материалом, полученным при изучении таких механизмов, в частности, в многочисленных работах, демонстрирующих активацию генетического аппарата клетки, изменение возбудимости и морфологические перестройки нейронов при научении? Для ответа на первый вопрос необходимо сначала сказать несколько слов о реконсолидации.

Реконсолидация при реактивации памяти и при научении

Еще Ф. Бартлет [43] предлагал полностью отбросить взгляды, в соответствии с которыми “воспроизведение из памяти” рассматривается как «повторное возбуждение неизменных “следов”» (см. также [13]). В настоящее время обнаружены молекулярно-биологические закономерности реконсолидации памяти, лежащие в основе ее модификации после повторной актуализации (см., например, [87]). Активация памяти, как и ее формирование, требует синтеза белка для реконсолидационных процессов. В связи с этим предлагается связывать протеинзависимые консолидационные процессы не с “новой”, а шире – с “активной” памятью [76].

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 [75]. Б.Н. Безденежных было показано, что даже при серьезных перестройках микросреды нейрона вследствие микроионофоретического подведения к нему больших концентраций нейромедиатора, существенно изменяющего характеристики импульсной активности (частота, длительность активаций и пр.), он продолжает вовлекаться в обеспечение поведенческих актов, относительно систем которых специализирован [11]. Автор предполагает, что в основе постоянства специализации лежит “системный метаболизм”, под контролем которого находятся гомеостатические процессы, направленные на сохранение участия нейронов в системе.

Поведенческие данные, полученные в лаборатории И.П. Павлова [20], позволили ему прийти к заключению о том, что прибавление новых условных рефлексов 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 полагать, что это добавление требует взаимного согласования нового элемента с ранее сформированными и приводит к реконсолидационной модификации последних.

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 активность [1]. В последнее время на основании данных, полученных в экспериментах с определением системной специализации нейронов при последовательном формировании разных поведенческих актов, был сделан вывод об изменении ранее сформированной системы поведенческого акта после обучения следующему акту. Реконсолидационная модификация, претерпеваемая ранее сформированной, “старой” системой при появлении связанной с ней новой системы, была названа “аккомодационной” реконсолидацией [37].

Консолидация с системной точки зрения

С системной позиции формирование новой памяти рассматривается не как проторение путей и образование “следов”, осуществляемое за счет увеличения эффективности синаптической связи между вовлеченными нейронами. Оно представляет собой формирование новой системы совместно активирующихся клеток организма, в том числе и нейронов, расположенных в самых разных структурах мозга, вовсе не обязательно связанных прямыми влияниями.

Указанная позиция задается теоретическими положениями системного подхода. Однако экспериментальный материал приводит к сходным заключениям и авторов, стоящих на других теоретических позициях. Г. Хорн отмечает, что результаты кросскорреляционного анализа активности нейронов переднего мозга цыплят не подтверждают представления о том, что при научении происходит усиление связей между нейронами, 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” [61, с. 121].

Полагаю, что подобная позиция приходит в противоречие с традиционным рассмотрением консолидационных процессов. И хотя раздаются обоснованные призывы не быть догматичными при рассмотрении этих процессов [75, с. 467], все же *внутри традиционного подхода* позиция Хорна может пока рассматриваться как весьма оригинальная.

Из сказанного в предыдущем разделе следует, что при анализе формирования памяти необходимо учитывать не только появление ее нового материала, но и модификацию ранее сформированного. Системное описание процесса консолидации включает две группы неразрывно связанных процессов.

1. Процессы *системной специализации*: морфологическая и функциональная модификация нейронов, связанная с их вовлечением в обеспечение вновь формируемой системы.

2. Процессы *аккомодационной реконсолидации*, обусловленные включением формируемой системы в существующую структуру индивидуального опыта: морфологическая и функциональная модификация нейронов (не меняющая их системную специализацию), принадлежащих к ранее сформированным системам.

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 [21, 81]. Упомянутые выше процессы системной специализации и аккомодационной *реконсолидации* описывают второй тип перестроек. Что касается первого, процессы морфологической и функциональной модификации нейронов, наблюдающиеся 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 элементы опыта, связанные с обучением этим актам [1–6, 31].

Подобное медленное улучшение поведения может быть продемонстрировано примерами (не доказательствами), выявленными в модельных экспериментах и в экспериментах на животных. В модели агента, основанной на алгоритме Actor/Critic, число проб, необходимых для обучения поисковому и пищедобывательному поведению, составляет тысячи. В этой модели обучение новому поведению происходит путем влияния новых сенсорных ситуаций на уже существующие у агента компоненты памяти, без формирования новых компонентов [17]. В экспериментах А.Г. Горкина крыс обучали различению сходных и различающихся пар звуков. Динамика обучения задаче на кратковременную память характеризовалась очень плавным и медленным улучшением исполнения задачи животным. Животные продемонстрировали тенденцию решать задачу не через сравнение звуков, а более простыми методами, т.е. не требующими процедуру сравнения, например, совершением проверочного действия после любой пары звуков или даже после первого предъявленного звука. Конечно, анализ на поведенческом уровне являет-

ся предварительным и его результаты не исключают возможности альтернативных объяснений.

Из сказанного выше следует актуальность сопоставления “обычной” – реактивной, а также аккомодационной и реорганизационной реконсолидаций. Так, наряду с различиями может существовать и определенное сходство между реактивной и аккомодационной реконсолидациями в тех случаях, когда между двумя извлечениями из памяти “одного и того же” материала имело место формирование элементов опыта, и при том условии, что аккомодационная реконсолидация не затронула данный материал в процессе формирования упомянутых новых элементов. Можно предполагать и весьма сильное сходство между реактивной и реорганизационной реконсолидациями, хотя объем пререстроек в этих случаях, вероятно, разный. Данное сходство, связанное с тем, что в том и другом случае не происходит формирование нового элемента опыта, по-видимому, выражается как в объективных показателях, так и в субъективных: возможно, в обоих случаях для индивида собственное поведение до и после реконсолидационных изменений выступает как “одно и то же”.

Существенно подчеркнуть *необходимость дифференциации процессов системной специализации и реконсолидации*. 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. Так, например, многократно описанное появление активаций на условный сигнал у тех нейронов, которые до сочетания условного и безусловного сигналов отвечали только на безусловный, связаны скорее всего именно с реконсолидацией, а не с системной специализацией (см. также [1]). То же можно сказать относительно связанных с научением модификаций нейронной и генетической активности в первичной моторной коре [47], в которой подавляющее большинство нейронов принадлежит к “старым” системам, сформированным на ранних этапах индивидуального развития [5]. Дифференцированный подход к модификациям первой и второй группы явится существенным шагом вперед на пути к пониманию закономерностей формирования памяти.

В начале формирования памяти – рассогласование

Принято считать, что в основе консолидации – морфологические изменения нейронов ([42]; см., однако, другую точку зрения в работе [40]). Начальным звеном каскада молекулярно-биологических процессов, обуславливающих морфологические модификации нейронов, как в процессе морфогенеза (ранний онтогенез), так и при консо-

лидации памяти у взрослых, является 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 давно (см. [6.7]), становится все более очевидной [61].

С развиваемых здесь позиций было обосновано предположение о том, что экспрессия “ранних” генов и формирование специализаций связаны между собой. Действительно, 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 (рис. 3; [25]).

Активация “ранних” генов у взрослого имеет место не только при научении, но и при голоде, стрессе, интоксикации, поражении нервной системы, ишемии мозга (см. в работе [24]). Показано также, что изменение микросреды нейронов обуславливает появление активности у ранее молчавших клеток [32] и экспрессию ранних генов [91]. 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 [48], возникающей в ситуации новизны [9], 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 опыта* оказываются неэффективными в условиях стойкого изменения микросреды нейронов. Заметим, что рассогласование является, так сказать, межпарадигмальной концепцией, используемой не только в теории функциональных систем, но и в других концептуальных схемах, например в рефлексивной теории [26].

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. В собственно же науке давно обосновано представление о том, что процессы, называемые патологическими, не являются дезорганизацией или хаосом, а лишь своеобразным, разрабо-

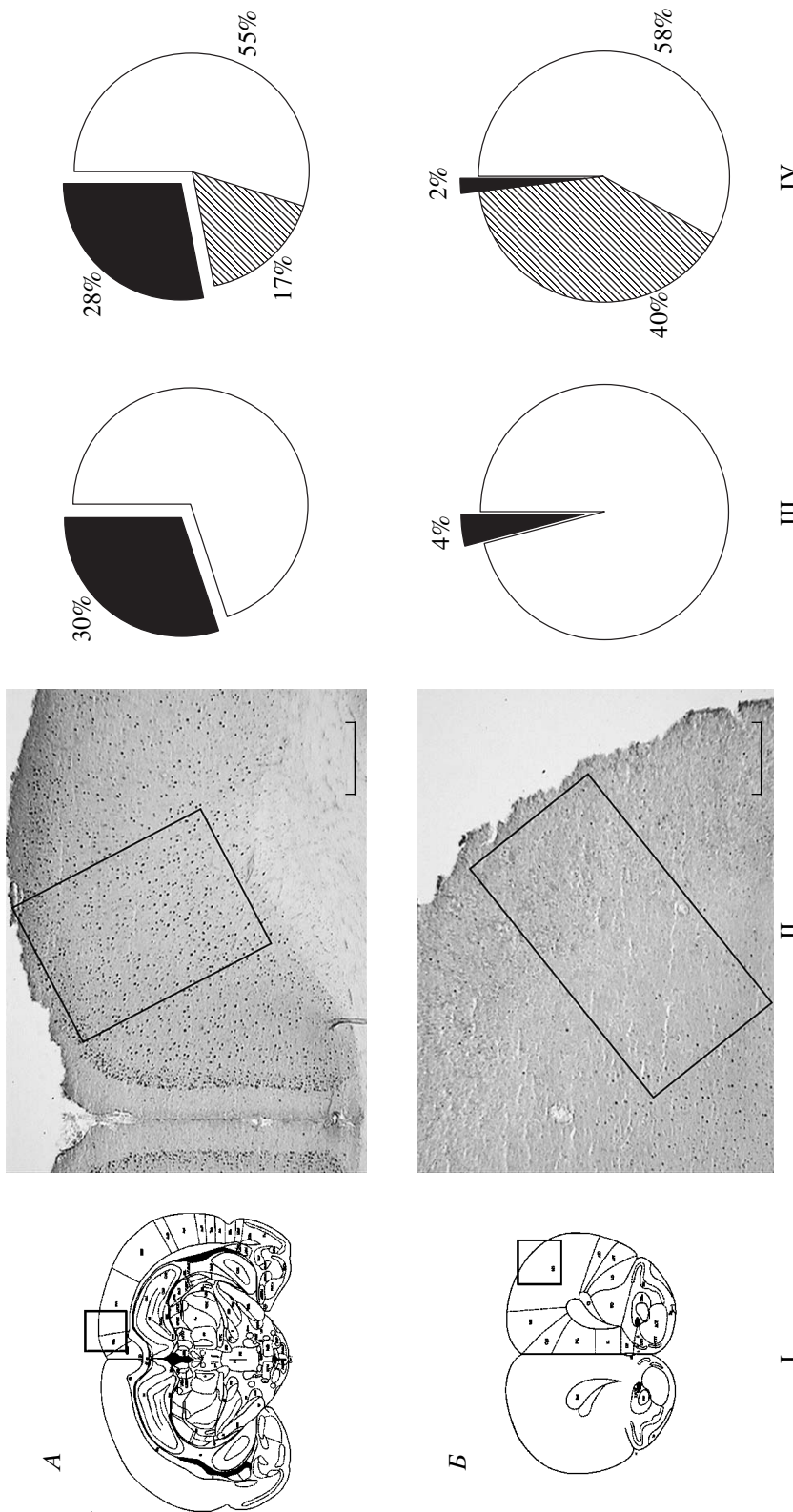


Рис. 3. Сопоставление относительного числа Fos-положительных клеток (III) с паттернами поведенческих специализаций нейронов (IV) в цингулярной (A) и антелатеральной (B) коре. I – диаграммы фронтальных срезов, обозначающие исследуемые области. II – микрофотографии фронтальных срезов, показывающие Fos-окрашенные ядра нейронов крысы, сформировавшей новое поведение. Калибровка: 500 мкм. III – темный сектор – процент нейронов, экспрессирующих c-Fos; светлый сектор – не экспрессирующих c-Fos. IV – темный сектор – процент нейронов, принадлежащих к “новым” системам, сформированным при обучении крыс инструментальному акту нажатия на педаль в пищедобывательном поведении, заштрихованный – процент нейронов, принадлежащих к “старым” системам, сформированным на этапах индивидуального развития, предшествующих обучению инструментальному поведению, светлый – процент нейронов, не имеющих постоянных активаций в данном поведении. Видно, что в цингулярной коре значительно выше, чем в антелатеральной, как число клеток, экспрессирующих c-Fos, так и число нейронов, специализированных относительно вновь сформированной системы инструментального поведенческого акта.

Fig. 3. Comparison of the relative number of Fos-positive neurons (III) with patterns of behavioral specialization of neurons (IV) in the cingulate (A) and anterolateral cortices (B). I – diagrams of frontal sections outlining areas under study. II – microphotographs of the frontal sections showing Fos-stained nuclei of neurons in the brain of the rat that had learned the new behavior. Calibration: 500 μm. III – dark sector corresponds to percent of neurons with c-Fos expression, light sector corresponds to percent of neurons without c-Fos expression. IV – dark sector corresponds to percent of neurons belonging to the “new” systems that were formed during learning of the instrumental behavior of pressing the pedal in food acquisition; hatched sector corresponds to percent of neurons without consistent activation in the given behavior. It is seen that the cingulate cortex contains more neurons expressing c-Fos and neurons specialized with respect to the newly formed system and of the instrumental behavioral act.

таным в ходе эволюции приспособлением к условиям существования. Нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в норме. Верной оказывается не дизъюнкция “норма” – “патология”, а представление о континууме состояний: от называемых “нормальными” к “патологическим” [12, 16, 58, 74 и др.]. Адаптационные изменения, возникающие в условиях патологии, могут быть, как и в норме, рассмотрены, как системный процесс, захватывающий весь организм, направленный на достижение положительных результатов и включающий перестройки, имеющие место при формировании долговременной памяти в норме [8, 36, 37, 58, 78 и мн.др.].

В связи с только что отмеченным сходством, а также при учете сходства молекулярно-биологических механизмов, лежащих в основе созревания и научения, не удивительно, что реювенилизация (реактивация у взрослого механизмов, активированных в раннем онтогенезе) имеет место не только при научении в норме, но и при патологии [49]. Для целей дальнейшего обсуждения важно подчеркнуть, что к механизмам, реактивируемым в условиях патологии у взрослого, относят и апоптотическую гибель клеток [99].

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

Ситуация научения в норме и восстановления при патологии (например, после инсультов, травматических поражений мозга) специфична 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 имеет место в дефинитивном поведении: оно *устраняется* поиском и фиксацией в памяти новых вариантов объединения элементов, *развертыванием процессов системогенеза* (рис. 2; см. также рис. 4).

Таким образом, можно резюмировать содержание данного раздела известным утверждением Сократа, заменив в нем лишь первое слово, – “удивление”: *рассогласование есть начало всей мудрости. От рассогласования через согласование к консолидации.*

В случае, если процессы системогенеза протекают успешно, формируются новые системы, реализация которых обеспечивает согласование и удовлетворение метаболических “потребностей” нейронов.

Как выглядит поиск путей согласования метаболизма клеток в процессе обучения при анализе

“внешнего” поведения или электрической активности мозга? На уровне поведения, как правило, могут быть отмечены ориентировочно-исследовательское поведение, пробы, завершающиеся достижением требуемого результата. Затем происходит относительная стабилизация показателей поведения.

Суммарная активность мозга человека изменяется не только в процессе обучения навыку, но и через часы (и дни) после того, как поведенческому критерию испытуемый уже обучился (см. [64]). В экспериментах на животных также показано, что как характеристики активаций нейронов, так и число активизирующихся клеток меняются от первых реализаций поведения в течение последующих часов и дней (см. [55, 61, 62, 84 и мн. др.]).

Данные, полученные О.Е. Сварник и др. [24], 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. Большинство же этих клеток 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 системы.

Отражением протекания описанной селекции и изменений, происходящих в нейронном обеспечении вновь сформированного поведения, является обнаруженное в экспериментах Е.А. Кузиной и др. [19] увеличение числа нейронов, у которых активация появляется в 100% случаев (т.е. при каждой реализации специфического для данной клетки акта) по мере консолидации памяти. По-видимому, уменьшение вариативности активности может быть связано с завершением селекции и стабилизацией состава нейронов, вовлекающихся во вновь сформированное поведение.

Показано, что некоторые клетки активируются лишь на начальных стадиях обучения, а когда поведение стабилизируется, их активность прекращается и больше не возникает [88, 97]. Часть из этих клеток, вероятно, принадлежат к активированным в пробах преспециализированным нейронам. Что касается остальных, можно предположить следующее.

В разных областях мозга (гиппокамп, энторинальная, префронтальная, цингулярная области коры, миндалина и др.) имеются нейроны, актива-

ции которых специфически связаны с ситуацией *новизны* [83, 84]. Можно предположить, что первые пробные акты осуществляются за счет коактивации переменных составов ранее специализированных и преспециализированных нейронов, а также клеток, которые пока назовем нейронами “новизны”. Коактивация обеспечивает как совершение проб, так и *достижение при обучении первых положительных результатов*. После стабилизации поведения нейроны “новизны” прекращают активность. Это означает серьезную реорганизацию актуализируемого материала памяти и, возможно, инициирует следующую, дополнительную волну селекции.

В рамках традиционного подхода можно было бы говорить о том, что роль этих нейронов – обеспечить внимание, повысить уровень бодрствования и прочее и тем самым воздействовать на обучающиеся нейронные сети. Системное же описание требует указания систем, направленных на достижение определенного результата, к которым нейроны “новизны” принадлежат.

П.В. Симонов считал “окончательно доказанным” существование у животных исследовательского поведения, которое побуждается “самостоятельной потребностью” в обеспечении контакта с объектами, “прагматическое значение” которых не выяснено [27]. Когда индивид попадает в незнакомую ситуацию, первоочередной задачей является отнесение ситуации к тем, которые позволяют совершать поведение “приближения”, или предполагают “избегание” (см. в работе [34]). Достижение упомянутого “классификационного” результата позволяет перейти к осуществлению поведения, направленного на достижение следующего результата в поведенческом континууме. Каков именно будет этот следующий результат, определяется и тем, какова мотивация индивида, и тем, каков результат исследовательского поведения, т.е. тем, элементы какого домена (или субдомена) памяти могут быть актуализированы.

“Альтруистичный суицид”

Итак, 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” [68, с. 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 (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, затем консолидируемой), или умереть (рис. 2) (подробнее см. в работе [3]). Вовлечение может носить характер системной специализации, аккомодационной или реорганизационной реконсолидации (см. выше).

В рамках излагаемых представлений множественные повторные волны экспрессии “ранних” генов на начальных стадиях онтогенеза можно связать как с интенсивным морфогенезом и формированием все новых поведенческих актов, так и с гибелью в этот период множества нервных клеток [77] (см. рис. 2).

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 функционирования целого организма животных [63, 69 и др.] и растений [22]. Эти данные при учете представления о том, что системогенетические закономерности являются общим принципом реализации процессов а) созревания, б) научения на любом этапе онтогенеза, в) адаптации и восстановления при патологии – позволяют предположить, что альтернатива “измениться или умереть” существует и в норме. Элиминация нейронов как один из исходов нейроселекции в раннем онтогенезе, значение которой для формирования поведенческого репертуара не вызывает сомнений, вносит вклад и в системогенез у взрослого (рис. 2; знак вопроса на схеме у слова “смерть” обозначает гипотетичность представления о смерти нейронов как факторе системогенеза).

Формулируемая позиция сводится не к альтернативе “системогенез или смерть”, а к двум взаимосвязанным путям обеспечения системогенеза: модификация нейрона или его гибель. Связь между этими путями обеспечивается не только на этапе активации “ранних” генов, но и на этапе активации каспазы-3, которая включена в каскад и апоптотических, и пластических процессов [15].

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 противоре-

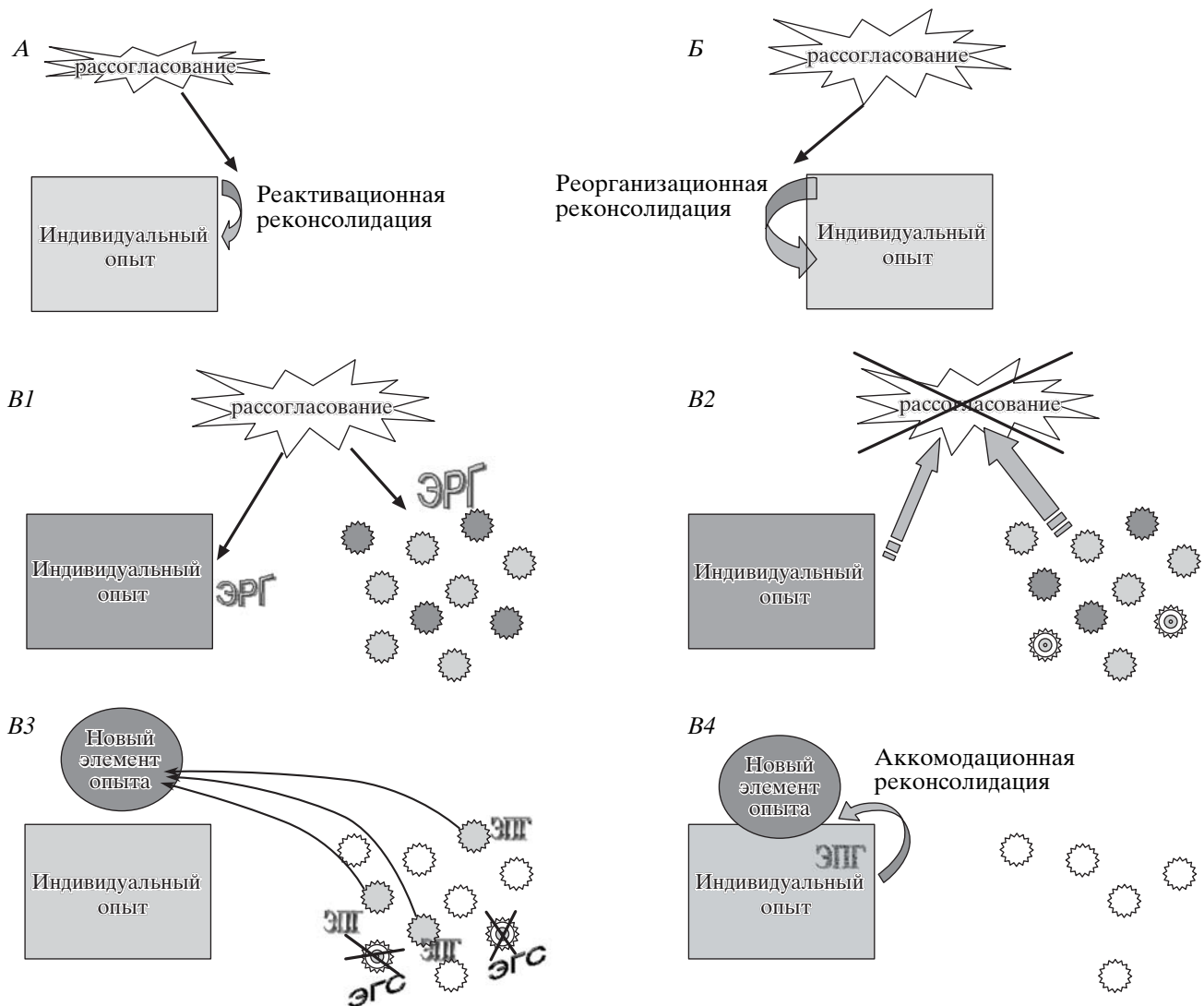


Рис. 4. Варианты и этапы модификации структуры индивидуального опыта. *A* – реактивация памяти в дефинитивном поведении. Реализация поведения – способ устранения рассогласования между метаболическими “потребностями” клеток и метаболическим притоком к ним. Рассогласование устраняется совершением дефинитивного поведения, обеспечиваемого совместной активностью клеток, объединенных в систему, сформированную ранее. Реактивация памяти может быть связана с модификацией структуры индивидуального опыта за счет реактивационной реконсолидации. *B* – 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. *B* – рассогласование, которое не может быть устранено посредством актуализации имеющейся памяти (*A*) или реорганизации межсистемных отношений (*B*) устраняется формированием новой системы, т.е. нового элемента индивидуального опыта. *B1* – экспрессия “ранних” генов (ЭРГ) на первых этапах формирования затрагивает, возможно, как преспециализированные клетки (обозначены на этом и других фрагментах *B* кружками), так и некоторые клетки, ранее сформировавшие свою специализацию, т.е. принадлежащие к системам имеющегося у индивида опыта (набор этих систем обозначен прямоугольником). Электрофизиологическим проявлением этих процессов является повышение чувствительности синапсов к притоку. *B2* – в процессе проб осуществляется селекция: из множества активировавшихся преспециализированных клеток, в том числе и появившихся вследствие неонейрогенеза, отбирается соответствующая совокупность (темные кружки). Это такая совокупность, коактивация которой с ранее специализированными клетками, в том числе клетками исследовательского поведения, приводит к достижению необходимого поведенческого результата. На клеточном уровне достижение этого результата выступает как удовлетворение метаболических “потребностей” клеток и устранение рассогласования. *B3* – при развертывании селекции нейрон оказывается перед выбором одного из двух путей участия в системогенетических процессах: измениться, вовлекаясь в формирование новой системы, затем консолидируемой (экспрессия “поздних” генов – ЭПГ), или умереть. Элиминация клеток (перечеркнутые кружки; экспрессия “генов смерти” – ЭГС) может рассматриваться как “альтруистичный суицид”. Он совершается для преодоления вновь возникших и неустранимых другим путем метаболических противоречий между клетками и обеспечивает выживание других клеток, принадлежащих к тому же клону. *B4* – аккомодационная модификация клеток, специализированных относительно ранее сформированных систем (прямоугольник) обусловлена включением вновь сформированной системы в существующую структуру индивидуально опыта индивида.

чие 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 [85] и, таким образом, элиминация – есть *суицид* [69]. 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 [38].

Долговременная потенция в эксперименте: полезный? артефакт?

С позиций развиваемого здесь варианта системного подхода феномен долговременной потенции (ДП, LTP) – *артефакт*, который по не предусмотренным его исследователями причинам *может иметь отношение к механизмам научения и памяти*.

ДП синаптической эффективности считается претендентом на роль физиологического механизма долговременной памяти и рассматривается в качестве экспериментальной модели пластичности, зависимой от активности. В ряде исследований (см. [14, 59, 73]) показано, что ДП возникает не только в гиппокампе, но и в корковых структурах, не только при исследовании препаратов, но и у бодрствующих свободноподвижных животных.

Исследования ДП рассматриваются в течение ряда лет как наиболее важные и приоритетные не только потому, что данный феномен хорошо укла-

дывается в традиционную схему, описывающую формирование памяти как повышение синаптической эффективности в рефлекторных дугах, но и в связи с тем, что описания результатов исследования ДП охотно принимаются журналами с высоким импакт фактором [70] и что у авторов этих исследований нет другой, “лучшей игрушки” [71].

С системных позиций феномен ДП может быть рассмотрен как электрофизиологическое описание процесса рассогласования. Действительно, с этих позиций нейрон, активируясь, подготавливает будущий приток и подготавливается к нему (см. выше). Можно полагать поэтому, что “незапланированный”, “неожиданный” приток вызывает рассогласование и, следовательно, индуцирует активность нейрона, направленную на устранение этого рассогласования. Если так, то искусственная электрическая (или химическая – см. ниже) стимуляция, которая вызывает 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. Такое понимание ДП, возникающей в подобных экспериментальных условиях, заставляет рассматривать рассогласование, лежащее в основе ДП, как имеющее артефактную природу.

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 отклонениях свойств метаболической среды. Отмечается, что механизмы, лежащие в основе ДП, сходны с теми, которые обуславливают киндлинг (раскачка, повышение судо-

Fig. 4. Variants and modification stages of the structure of individual experience. *A*, reactivation of memory in definitive behavior. Realization of the behavior is a way to remove the discrepancy between metabolic “needs” of cells and their metabolic inflow. The discrepancy is removed by performing definitive behavior is subserved by joint activity of cells composing the previously formed system. Memory reactivation may be related with a modification of the structure of the individual experience through reactivational reconsolidation. *B*, a modification of the structure of the individual experience in a new situation, limited by a reorganization of previously formed relations between systems (elements) of the individual experience. A new element is not formed. This modification occurs by means of reorganizational reconsolidation. *B*, a discrepancy that can not be removed by actualization of the available memory (*A*) or reorganization of intersystemic relations (*B*); it is eliminated through the formation of a new system, i.e. a new element of the individual experience. *B1* – expression of “early” genes (ЭРГ) at the very first stages of formation may embrace both prespecialized cells (circles in this and other fragments in *B*) and some cells with earlier-formed specializations, i.e. belonging to systems of the existing individual experience (the set of these systems is marked with a rectangle). Electrophysiologically these processes are manifested in the increased sensitivity of synapses to the inflow. *B2*, the selection occurs during trials and errors: the corresponding set (dark circles) is selected from the pool of activated prespecialized cells including those that emerged during neurogenesis. It is the set, the coactivation of which with earlier specialized cells including those specialized with respect to exploring behavior leads to achieving the necessary behavioral result. At the cellular level, the achieving of this result is represented by the satisfaction of metabolic “needs” of the cells and elimination of the discrepancy. *B3*, during the selection, neuron faces the choice between two ways of involvement into the systemogenetical processes: to change being involved in the formation of a new system which is later consolidated (expression of the “late” genes – ЭПП), or to die. Elimination of cells (crossed circles; expression of “death genes” – ЭГС) may be considered as “altruistic suicide”. It takes place to overcome newly appearing metabolic discrepancies that can not be removed in any other way and ensures the survival of other cells belonging to the same clone. *B4*, accommodational modification of cells specialized with respect to the earlier formed systems (rectangle) is defined by the involvement of newly formed system into the existing structure of the individual experience.

рожной готовности) [74] или сенситизацию при периферическом воспалении [96].

Итак, хотя экспериментаторы, тетанизируя, не планируют вызвать рассогласование, именно его они вызывают. А рассогласование есть, как аргументировалось выше, начальный этап научения, формирования новой памяти. Именно в этом смысле мы и рассматриваем ДП как феномен, который, несмотря на артефактную природу, *может быть*, имеет все-таки отношение к механизмам научения и памяти. Однако имеет вовсе *не потому*, что моделирует “повышение эффективности синаптической проводимости”. А имеет, “может быть”, потому, что неизвестно, обладает ли получаемое при экспериментальной индукции ДП рассогласование теми свойствами, которые присущи естественному рассогласованию при научении. Поэтому у слова “полезный” в названии подраздела поставлен вопросительный знак.

Ответить на этот вопрос не просто. Во-первых, потому, что речь идет не об отдельных свойствах, а о целостной картине. Во-вторых, потому, что, с одной стороны, существует множество форм научения и видов памяти, а с другой – ДП есть рубрика, объединяющая разнообразные феномены.

Заметим, что рассогласование 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 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 [74].

Т. Дж. Шорс и Л. Д. Мэтцел [89] также пришли к заключению о несоответствии свойств ДП, в частности ее длительности, тем, которые должны были бы быть, если бы ДП обеспечивала сохранение долговременной памяти. Подчеркнем, что даже та длительность, которая получается в подавляющем большинстве экспериментов с искусственной электростимуляцией или с подведением биологически активных веществ и последующим тестирующим раздражением, возможно, больше гипотетического периода “повышенной возбудимости”, имеющего место в естественных условиях. Большая длительность в экспериментальных условиях, возможно, связана с тем, что у индивида не существует фило- или онтогенетически приобретенной памяти об устранении рассогласования, возникающего при электрической стимуляции мозга или инъекции значительных объемов биологически актив-

ных веществ. (В работе [33] удалось подобрать такие условия, при которых ДП не устраняется сравнительно долго (“когда люди ищут что-нибудь [ДП как основу долговременной памяти], они часто находят, даже если этого нет” [70, с. 929]). Но и эти авторы высказывают справедливое сомнение в том, что реальные механизмы памяти требуют такого стабильного повышения возбудимости [33, с. 9632].)

Т. Дж. Шорс и Л. Д. Мэтцел приходят к выводу о том, что ДП – механизм, имеющий отношение не к поддержанию долговременной памяти, но к *начальному* периоду ее формирования и связан с механизмами пробуждения и внимания. Авторы решают проблему не так, как предлагается здесь, но и они связывают ДП именно с начальным этапом процессов научения. В пользу этого заключения свидетельствуют и данные И. Н. Кудряшовой [18], которая показала, что “эффективность синаптической передачи” снижается при достижении критерия обучения по сравнению с таковой в начале обучения.

Исходя из предположения о ДП как электрофизиологическом описании процесса рассогласования на начальном этапе научения, можно допустить, что хотя длительность ДП недостаточна для рассмотрения ДП в качестве основы долговременной памяти, она может оказываться достаточной для того, чтобы рассмотреть ее как *электрофизиологическое проявление затянутого рассогласования*, ведущего к гибели нейронов. Проще говоря, логика предлагаемых здесь представлений предполагает связь ДП с гибелью нейронов. Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что процессы, лежащие в основе индукции ДП, вызванной как электростимуляцией, так и введением биологически активных веществ (например, агониста метаболитных рецепторов mGluR) могут запускать и гибель клеток, когда эти процессы достаточно выражены по интенсивности и длительности [39, 72, 74].

Индивидуальное развитие как последовательность системогенезов

В основе процесса специализации нейрона при научении находится экспрессия “ранних” и затем “поздних” генов, ведущая к изменению структуры нейрона и его метаболических “потребностей” (см. выше). Если принять, что при формировании новой специализации нейронов в процессе научения используется очередной, новый вариант реализации индивидуального генома, то с позиций высказанных соображений индивидуальное развитие может быть представлено как последовательность системогенезов и связанная с ними “актуализация” генома.

Становление системной специализации нейрона в процессе научения было сопоставлено с формированием вторичного ассортимента, а форми-

рование первичного ассортимента рассмотрено как образование преспециализаций нейронов в процессе раннего онтогенеза. Тогда научение – это “расходование” сформированных преспециализаций путем перевода их в конкретные специализации относительно вновь формируемых систем. Возможно, это расходование – один из факторов, определяющих феномен понижения уровня экспрессии “ранних” генов с возрастом [68].

По-видимому, преспециализация нейронов, предназначенных для систем видоспецифических актов, сравнительно жестко (хотя и не однозначно [60, 80]) детерминирует, относительно системы какого акта они будут специализированы при научении. Менее ясно, на каком “языке написана” преспециализация нейронов, предназначенных для формирования индивидуально-специфического поведения у взрослого индивида. Алфавит, используемый для “наименования” преспециализаций, конечно, задан (ограничен) филогенетическим опытом. Однако у человека, например, могут сформироваться специализации относительно систем таких актов, обучение которым стало возможным благодаря изменениям культурной среды, произошедшим во время взрослой жизни этого человека. (Правда, изменения культурной среды не случайны, а связаны с геномом человека, как и преспециализация его нейронов [35, 50].)

Итак, преспециализация нейронов не “написана” на языке конкретных актов. По-видимому, отдельные группы преспециализаций предназначаются для последовательных стадий индивидуального развития на протяжении всей жизни. И язык преспециализаций, предназначенных для индивидуально-специфических актов, есть язык стадий, отвлеченный от их конкретного индивидуально-специфического содержания. Это содержание может быть описано через уникальный набор актов, формируемых данным индивидом в специфических условиях его существования. Язык преспециализаций становится языком конкретного акта в результате обучения этому акту и формирования специализаций нейронов в отношении системы этого акта.

Сказанное не следует понимать так, что какой бы акт ни сформировался на данной стадии, относительно системы этого акта окажется специализированной одна и та же группа нейронов. Специфика набора специализирующихся клеток, по-видимому, зависит и от того, какой именно домен опыта пополняется за счет нового системогенеза [41, 67].

“Вписать” вновь формируемую систему в структуру, содержащую на данном этапе индивидуального развития N взаимосвязанных систем, и в более сложную структуру, содержащую на более позднем этапе $100N$ систем, – разные задачи. Скорее всего, для этого нужны нейроны с разными

свойствами (разными преспециализациями), с разными морфологическими связями. Эти различия свойств и связей могут быть одним из ключевых факторов, обуславливающих различия мозгового обеспечения “одного и того же” поведения, формируемого на ранних и поздних стадиях индивидуального развития [51, 93].

Весьма вероятно, что преспециализации нейронов, сформированные в раннем онтогенезе, не остаются неизменными в течение всей жизни до момента формирования специализации этих нейронов. Логично полагать, что описанная выше процедура селекции при научении, затрагивающая множество клеток (существенно большее число, чем окажется специализированным после этого научения), не проходит бесследно и для тех нейронов, которые *не отбираются* для формирования специализации в отношении системы, образуемой в процессе данного научения. Иначе говоря, возможно, процедура научения модифицирует и нейроны “резерва”, приводя их характеристики в соответствие с произошедшими изменениями памяти. Если это так, то подобная модификация могла бы быть рассмотрена в качестве одного из факторов, обуславливающих феномен “переноса”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное выше обсуждение позволяет представить следующую гипотетическую последовательность процессов формирования и функционирования памяти (рис. 4).

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. 4, А). В ряде случаев, когда имеющийся у индивида опыт совершения поведения в новой ситуации оказывается недостаточным, может происходить модификация структуры опыта, ограничивающаяся перестройкой межсистемных отношений – связей между ранее сформированными его элементами (рис. 4, Б).

Рассогласование, которое не может быть устранено посредством актуализации имеющейся памяти (рис. 4, А) или реорганизации межсистемных отношений (рис. 4, Б), обуславливает формирование нового элемента опыта (рис. 4, В1–4).

Формирование новой интеграции, которой предшествует “внутреннее” тестирование и отбор гипотез [2], выражается в пробах. На клеточном уровне эти пробы означают пробные объединения активизирующихся клеток; успешное объединение

обеспечивает достижение результата и устраняет рассогласование (рис. 4, B2). Эта успешность достигается модификацией одних клеток и элиминацией других (рис. 4, B3).

После достижения первых результатов клетки, специализированные относительно исследовательского 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 активизирующихся преспециализированных клеток. Постепенная стабилизация состава активизирующихся нейронов выражается в более стабильном соотношении активаций нейронов и поведения.

Экспрессия “поздних” генов обеспечивает реорганизацию отобранных клеток, превращение их в специализированные относительно вновь сформированной системы. Она же в процессе аккомодационной реконсолидации модифицирует ранее специализированные клетки (рис. 4, B4). Таким образом, пожизненность специализаций не означает, что сформированная память неизменна.

Благодарю за полезные комментарии К.В. Анохина, В.В. Гаврилова, А.Г. Горкина, Л.И. Александрова, О.Е. Сварник, А.К. Крылова и Е.А. Кузину.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 05-04-49851) и Совета по грантам Президента РФ ведущим научным школам РФ (№ НШ-1989.2003.6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Ю.И. Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука, 1989. 208 с.
2. Александров Ю.И. Введение в системную психофизиологию // Психология XXI века / Под ред. Дружинина В.Н. М.: Пер Се, 2004. С. 39–85.
3. Александров Ю.И. Системогенез и смерть нейронов // Нейрохимия. 2004. Т. 11. № 1. С. 5–14.
4. Александров Ю.И., Александров И.О. Активность нейронов зрительной и моторной областей коры мозга при осуществлении поведенческого акта с открытыми и закрытыми глазами // Журн. высш. нерв. деят. 1981. Т. 31. № 6. С. 1179–1189.
5. Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В., Горкин А.Г., Шевченко Д.Г., Гринченко Ю.В., Александров И.О., Максимова Н.Е., Безденежных Б.Н., Бодунов М.В. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // Журн. высш. нерв. деят. 1997. Т. 47. № 2. С. 243–260.
6. Анохин К.В. Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе // Двенадцатые сеченовские чтения. М.: Диалог-МГУ, 1996. С. 23–47.
7. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // Журн. высш. нерв. деят. 1997. Т. 47. № 2. С. 261–280.
8. Анохин П.К. Проблема компенсации нарушенных функций и ее значение для клинической медицины. Сообщение I // Хирургия. 1954. №. 10. С. 758–769.
9. Анохин К.В., Судаков К.В. Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении // Успехи физиол. наук. 1993. Т. 24. № 3. С. 53–70.
10. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
11. Безденежных Б.Н. Динамика взаимодействия функциональных систем в структуре деятельности. М.: Изд-во Ин-та психологии РАН, 2004. 270 с.
12. Бернар К. Лекции по экспериментальной патологии. М.-Л.: Биомедгиз, 1871/1937.
13. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966. 349 с.
14. Горкин А.Г., Рейманн К.Г., Александров Ю.И. Долговременная потенция и вызванные спайковые ответы в цингулярной коре свободноподвижных крыс // Журн. высш. нерв. деят. 2002. Т. 52. № 6. С. 675–685.
15. Гуляева Н.В. Неапоптотические функции каспазы 3 в нервной ткани // Биохимия. 2003. Т. 68. № 6. С. 1459–1470.
16. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 456 с.
17. Крылов А.К. Неадекватность представления знаний как рефлексов в когнитивной модели мобильного робота // Материалы 1-й Российской конференции по когнитивной науке. Казань: КГУ, 2004. С. 138–139.
18. Кудряшова И.Н. Нейрохимическая регуляция межклеточных взаимодействий при обучении. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.: Ин-т ВМД и НФ РАН, 2004. 38 с.
19. Кузина Е.А., Горкин А.Г., Александров Ю.И. Динамика связи активности отдельных нейронов цингулярной коры с поведением на последовательных этапах консолидации памяти // Рос. физиол. журн. 2004. Т. 90. № 8. С. 113–114.
20. Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.: Изд-во АМН СССР, 1952. 535 с.
21. Полани М. Личностное знание. На пути к посткритической философии. Благовещенск.: БГК им. И.А. Бодуэна де Куртенэ, 1998. 320 с.
22. Самуилов В.Д. Программируемая клеточная смерть у растений // Соросовский образоват. журн. 2001. Т. 7. № 10. С. 12–17.
23. Сахаров Д.А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1990. Т. 26. № 5. С. 733–745.
24. Сварник О.Е. Формирование индивидуального опыта и его нейрогенетическое обеспечение: экспрессия гена *c-fos*. Дис. ... канд. психол. наук. М.: Ин-т психологии РАН, 2003. 22 с.
25. Сварник О.Е., Анохин К.В., Александров Ю.И. Распределение поведенчески специализированных нейронов и экспрессия транскрипционного фактора *c-Fos* в коре головного мозга крыс при обучении // Журн. высш. нерв. деят. 2001. Т. 51. № 6. С. 758–761.

26. *Симонов П.В.* Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981. 340 с.
27. *Симонов П.В.* Лекции о работе головного мозга. М.: Ин-т психологии РАН, 1998. 95 с.
28. *Соколов Е.Н.* Нейроны сознания // Психология. 2004. Т. 1. № 2. С. 3–15.
29. *Третьяк Т.М., Архипова Л.В.* Внутриклеточная активность нейромедиаторов // Успехи соврем. биологии. 1992. Т. 112. № 2. С. 265–272.
30. *Швырков В.Б.* Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. М.: Наука, 1978. 240 с.
31. *Швырков В.Б.* Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. М.: Ин-т психологии РАН, 1995. 162 с.
32. *Шерстнев В.В.* Нейрохимическая характеристика “молчащих” нейронов коры мозга // Докл. АН СССР. 1972. Т.202. № 6. С. 1473–1476.
33. *Abraham W.C., Logan B., Greenwood J.M., Dragunow M.* Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. P. 9626–9634.
34. *Alexandrov Yu. I.* Comparative description of consciousness and emotions in the framework of systemic understanding of behavioral continuum and individual development // *Neuronal Bases and Psychological Aspects of Consciousness / Eds Teddei-Ferretti C., Musio C.* Singapore, New York, London, Hong-Kong: World Sci., 1999. P. 220–235.
35. *Alexandrov Yu.I.* On the way towards neuroculturology: From the neuronal specializations through the structure of subjective world to the structure of culture and back again // *Proceeding of the International simposium “Perils and Prospects of the New Brain Sciences”.* Stockholm, 2001. P. 36–38.
36. *Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Jarvilehto T.* Change in the pattern of behavioral specialization of neurons in the motor cortex of the rabbit following lesion of the visual cortex // *Acta Physiol. Scand.* 1990. V. 139. P. 371–385.
37. *Alexandrov Yu. I., Grinchenko Yu. V., Shevchenko D. G., Averkin R. G., Matz V. N., Laukka S., Korpusova A. V.* A subset of cingulate cortical neurons is specifically activated during alcohol-acquisition behaviour // *Acta Physiol. Scand.* 2001. V. 171. P. 87–97.
38. *Allsopp T.E., Fazakerley J.K.* Altruistic cell suicide and the specialized case of the virus-infected nervous system // *Trends Neurosci.* 2000. V. 23. P. 284–290.
39. *Ambroginia P., Orsinia L., Mancinia C., Ferrib P., Ciaronib S., Cuppinia R.* Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus // *Neurosci. Lett.* 2004. V. 359. P. 13–16.
40. *Arshavsky Yu.I.* Long-term memory: does it have a structural or chemical basis // *Trends Neurosci.* 2003. V. 26. P. 465–466.
41. *Averkin R.G., Sozinov A.A., Grinchenko Yu.V., Alexandrov Yu.I.* Retrosplenial unit activity in rabbits during food-acquisition behavior performed by two sequentially learned alternative ways // *IBRO World Congress of Neuroscience.* Lisbon, 2003. Abstr. A1240.
42. *Baily C.H., Kandel E.R.* Structural changes accompanying memory storage // *Ann. Rev. Physiol.* 1993. V. 53. P. 397–426.
43. *Bartlett F.* Remembering. Cambridge: Cambridge Univ. Press., 1932.
44. *Bradley P.M., Burns B.D., King T.M., Webb A.C.* Electrophysiological correlates of prior training: an in vitro study of an area of the avian brain which is essential for early learning // *Brain Res.* 1996. V. 708. P. 100–108.
45. *Buzsaki G., Kandel A.* Somadendritic backpropagation of action potentials in cortical pyramidal cells of the awake rat // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 79. P. 1587–1591.
46. *Carleton A., Petreanu L.T., Lansford L., Lledo P.-M.* Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb // *Nature Neurosci.* 2003. V. 6. P. 507–518.
47. *Castro-Alamancos M.A., Borrell J., Garcia-Segura L.M.* Performance in an escape task induces Fos-like immunoreactivity in a specific area of the motor cortex of the rat // *Neuroscience.* 1992. V. 49. P. 157–162.
48. *Clayton D.F.* The genomic action potential // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2000. V. 74. P. 185–216.
49. *Cramer S.C., Chopp M.* Recovery recapitulates ontogeny // *Trends Neurosci.* 2000. V. 23. P. 265–271.
50. *Day R.L., Laland K.N., Odling-Smee J.* Rethinking adaptation. The niche-construction perspective // *Persp. Biol. Med.* 2003. V. 46. P. 80–95.
51. *Della-Maggiorell V., Sekuler A.B., Grady L.G., Bennett P.J., Sekuler R., McIntosh R.* Corticolimbic interactions associated with performance on a short-term memory task modified by age // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 8410–8416.
52. *Edelman G.M.* Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection. N.Y.: Basic, 1987. 560 p.
53. *Elbert T., Pantev C., Wienbruch C., Rockstroh B., Taub E.* Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players // *Science.* 1995. V. 270. P. 305–307.
54. *Engel K.A., Fries P., Singer W.* Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing // *Nature Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. P. 704–716.
55. *Erickson C. A., Desimone R.* Responses of macaque perirhinal neurons during and after visual stimulus association learning // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 10404–10416.
56. *Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.-M., Nordbrog C., Peterson D.A., Gage F.H.* Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nature Medicine.* 1998. V. 4. P. 1313–1317.
57. *Gilbert C.* Adult cortical dynamics // *Physiol. Rev.* 1998. V. 78. P. 467–485.
58. *Goldstein K.* The organism. N.Y.: Am. Book Co., 1933. 487 p.
59. *Gorkin A.G., Alexandrov Yu.I., Reynmann K.G.* Long-term potentiation in cingulate cortex of freely moving rats // *Neurosci. Res. Commun.* 1997. V. 21. P. 119–124.
60. *Hall W.G., Bryan T.T.* The ontogeny feeding in rats. II. Independent ingestive behavior // *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1980. V. 94. P. 736–746.
61. *Horn G.* Pathways of the past: The imprint of memory // *Nature Rev. Neurosci.* 2004. V. 5. P. 108–121.
62. *Horn G., Nicol A.U., Brown M.W.* Tracking memory’s trace // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. P. 5282–5287.
63. *Jarskog L.F., Gilmore J.H.* Developmental expression of Bcl-2 protein in human cortex // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2000. V. 119. P. 225–230.

64. Karni A., Meyer G., Jezzard P., Adams M.M., Turner R., Ungerleider L.G. Functional MRI evidences for adult motor cortex plasticity during motor skill learning // *Nature*. 1995. V. 377. P. 155–158.
65. Kempermann G., Kuhn G.H., Gage F.H. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 3206–3212.
66. Koshland D.E. The bacterium as a model neuron // *Trends Neurosci.* 1983. V. 6. P. 133–137.
67. Koyama T., Kato K., Tanaka Z., Mikami T. Anterior cingulate activity during pain-avoidance and reward tasks in monkeys // *Neurosci. Res.* 2001. V. 39. P. 421–430.
68. Lee Y., Park K.H., Baik S.H., Lee Y., Park K.H., Baik S.H., Cha Ch.I. Attenuation of c-Fos basal expression in the cerebral cortex of aged rat // *Neuroreport*. 1998. V. 9. P. 2733–2736.
69. Leist M., Jaattela M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms // *Nature Rev.* 2001. V. 2. P. 1–10.
70. Lisman J., Lichtman J.W., Sanes J.R. LTP: perils and progress // *Nature Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 926–929.
71. Malenka R.C. The long-term potential of LTP // *Nature Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 923–926.
72. Manahan-Vaughan D., Behnisch T., Reymann K.G. ACPD-mediated slow-onset potentiation is associated with cell death in the rat CA1 region in vivo // *Neuropharmacology*. 1999. V. 38. P. 487–494.
73. Matthies H., Ruethrich H., Ott T., Matthies H.K., Matthies R. Low frequency perforant path stimulation as a conditioned stimulus demonstrates correlations between long-term synaptic potentiation and learning // *Physiol. Behav.* 1986. V. 36. P. 811–821.
74. McEachern J.C., Shaw Ch. A. An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model // *Brain. Res. Rev.* 1996. V. 22. P. 51–92.
75. Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature*. 2000. V. 406. P. 722–726.
76. Nader K. Response to Arshavsky: Challenging the old views // *Trends Neurosci.* 2003. V. 26. P. 466–468.
77. Najbauer J., Leon M. Olfactory experience modulates apoptosis in the developing olfactory bulb // *Brain Res.* 1995. V. 674. P. 245–251.
78. Nestler E.J., Aghajanian G.K. Molecular and cellular basis of addiction // *Science*. 1997. V. 278. P. 58–63.
79. Paton J.A., Nottebohm F.N. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits // *Science*. 1984. V. 225. P. 1046–1048.
80. Petitto L.A., Marentette P.F. Babbling in the manual mode: evidence for the ontogeny of language // *Science*. 1991. V. 251. P. 1493–1496.
81. Piaget J. Play, dreams, and imitation in childhood. N.Y.: Norton, 1951. 350 p.
82. Prickaerts J., Koopmans G., Blokland A., Scheepens A. Learning and adult neurogenesis: Survival with or without proliferation? // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2004. V. 81. P. 1–11.
83. Ranck J. B. Studies on single neurones in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats: I. Behavioral correlates and firing repertoires // *Exp. Neurol.* 1973. V. 41. P. 461–555.
84. Ranganath C., Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events // *Nature Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 193–202.
85. Raoul C., Pettmann B., Henderson C.E. Active killing of neurons during development and following stress: a role for p75 NTR and Fas? // *Current Opin. Neurobiol.* 2000. V. 10. P. 111–117.
86. Rose C.R. Intracellular Na⁺ regulation in neurons and glia: functional implications // *The Neuroscientist*. 1997. № 3. P. 85–88.
87. Sara S.J. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering // *Learn. and Mem.* 2000. V. 7. P. 73–84.
88. Shima K., Mushiake H., Saito N., Tanji J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. P. 8694–8698.
89. Shors T.J., Matzel L.D. Long-term potentiation [LTP]: what's learning got to do with it? // *Behav. Brain Sci.* 1997. V. 20. P. 597–655.
90. Shors T.J., Miesegaes G., Beylin A., Zhao M., Rydel T., Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories // *Nature*. 2001. V. 410. P. 372–376.
91. Stone E.A., Zhang Y., John S., Filer D., Bing G. Effect of locus coeruleus lesion on c-fos expression in the cerebral cortex caused by yohimbine injection or stress // *Brain Res.* 1993. V. 603. P. 181–185.
92. Swadlow H.A., Hicks T.P. Subthreshold receptive fields and baseline excitability of “silent” S1 callosal neurons in awake rabbits: contributions of AMPA / kainate and NMDA receptors // *Exp. Brain Res.* 1997. V. 115. P. 403–409.
93. Tanila H., Shapiro M., Gallagher M., Eichenbaum H. Brain aging: changes in the nature of information coding by the hippocampus // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 5155–5166.
94. Thompson E., Varela F. J. Radical embodiment: neural dynamics and consciousness // *Trends in Cognit. Sci.* 2001. V. 5. P. 418–425.
95. Thompson L.T., Best P.J. Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats // *Brain Res.* 1990. V. 509. P. 299–308.
96. Vikman K.S., Duggan A.W., Siddall P.J. Increased ability to induce long-term potentiation of spinal dorsal horn neurons in monoarthritic rats // *Brain Res.* 2003. V. 990. P. 51–57.
97. Wirth S., Yanike M., Frank L.M., Smith A.C., Brown E.N., Wendy A.S. Single neurons in the monkey hippocampus and learning new associations // *Science*. 2003. V. 300. P. 1578–1581.
98. Xue Z.M. The studies on neurogenesis induced by brain injury in adult ring dove // *Cell Res.* 1998. V. 8. P. 151–162.
99. Yuan J., Yankner B.A. Apoptosis in the nervous system // *Nature*. 2000. V. 407. P. 802–809.