

ПЕРСПЕКТИВЫ
ПСИХОЛОГИИ

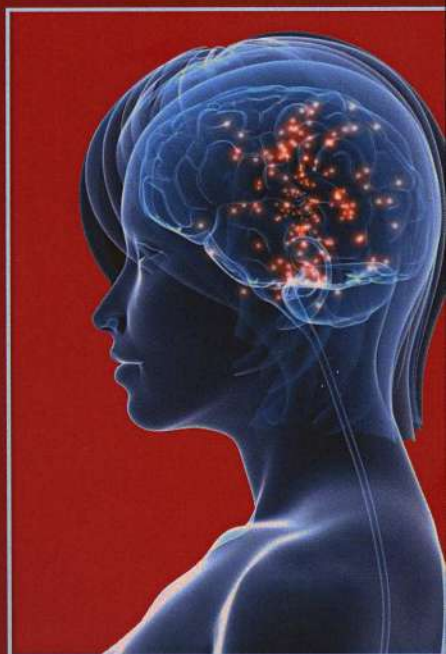
О. Е. СВАРНИК

АКТИВНОСТЬ МОЗГА

**СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОНА
И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОПЫТА**



**ИНСТИТУТ ПСИХОЛОГИИ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ПСИХОЛОГИИ

О. Е. СВАРНИК

АКТИВНОСТЬ МОЗГА

СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОНА
И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОПЫТА



Издательство
«Институт психологии РАН»
Москва – 2016

УДК 159.9
ББК 88
С 24

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

Сварник О. Е.

С 24 Активность мозга: Специализация нейрона и дифференциация опыта. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2016. – 190 с. (Перспективы психологии)

ISBN 978-5-9270-0330-3

УДК 159.9
ББК 88

В монографии приводятся экспериментальные данные современных исследований, касающиеся закономерностей активности отдельных нейронов мозга человека и животных в поведении, в частности, при дифференциации опыта. Сопоставляются существующие подходы к анализу деятельности мозга, его отдельных клеток и их связи с психическими феноменами. В качестве ключевой закономерности функционирования нейронов мозга рассматриваются процессы формирования и реализации индивидуального опыта живого организма.

© ФГБУН Институт психологии РАН, 2016

ISBN 978-5-9270-0330-3

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| Введение | 5 |
| Глава 1. УРОВНИ РАССМОТРЕНИЯ АКТИВНОСТИ МОЗГА: МОЗГ И НЕЙРОН..... | 9 |
| Глава 2. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ АКТИВНОСТИ МОЗГА В ПОВЕДЕНИИ..... | 31 |
| Глава 3. ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НОВОГО ПОВЕДЕНИЯ | 52 |
| Глава 4. НЕПРЕРЫВНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОННЫХ ГРУПП..... | 85 |
| Глава 5. АКТИВНОСТЬ НЕЙРОННЫХ ГРУПП И ПСИХИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ | 105 |
| Заключение | 131 |
| Литература | 132 |

– Это же ясно, – сказал я. – Одинаковый уровень переработки информации. Реакция на уровне инстинкта.

Он вздохнул.

– Слова, – сказал он. – Правда, вы не сердитесь, но это же только слова. Это же мне не поможет. Мне надо искать следы разума во Вселенной, а я не знаю, что такое разум. А мне говорят о разных уровнях переработки информации.

(А. Стругацкий, Б. Стругацкий. Полдень, XXII век)

ВВЕДЕНИЕ

Человечество описывает нечто непознанное через нечто уже известное посредством метафор. Наука как продукт человечества также использует метафорический язык. Предположительно «наука должна начинаться с метафор и заканчиваться алгеброй» (Black, 1962, p. 242). Психофизиология (или поведенческая нейронаука, или когнитивная нейронаука), возможно, является рекордсменом по числу метафор, описывающих функционирование мозга, и в этом смысле она до сих пор представляется скорее как наука «начинающаяся».

Мозг описывался и как восковая дощечка для записей, и как система перетекающих жидкостей наподобие водопровода, и как совокупность пор, пропускающих животных духов, и как телефонная станция с множеством телефонисток, соединяющих абонентов. Наконец, самой распространенной (и зачастую имплицитно) на данный момент является компьютерная метафора. У этой метафоры несколько существенных черт. Во-первых, основной работой мозга-компьютера считается обработка информации. Во-вторых, у мозга-компьютера предполагается вход (информация каким-то образом должна попасть в мозг) и выход (сгенерированная мозгом-компьютером команда покидает мозг, направляясь к мышцам). В-третьих, внутри мозга-компьютера предполагаются некоторые зоны, отвечающие за те или иные функции, подобно тому как в реальном компьютере или другом сложном устройстве существуют блоки, сконструированные для разных подзадач. Тогда задача науки, исследующей за-

кономерности функционирования мозга и связи активности мозга с поведением, должна была бы быть сведена к созданию списка всех структур мозга и созданию списка всех функций, которые выполняет та или иная структура.

Такое представление о функционировании мозга сталкивается с рядом сложностей. Во-первых, «функция» (что бы это ни было) имеет тенденцию «вылезать» за отведенные ей границы и «распространяться» по мозгу. Любопытно, что еще во времена И. П. Павлова было очевидно, что «место нахождения... центра вовсе не легкая задача» и что, например, «дыхательный центр – это не „точка с булавочную головку в продолговатом мозгу“ (как думали), теперь он чрезвычайно расплодился, поднялся в головной мозг и спустился в спинной, и сейчас границы его точно никто не укажет» (Павлов, 1928, с. 135). Во-вторых, нет единого мнения относительно того, что такое *функция*, и исследователи мозга в состоянии «открывать» в своих экспериментах до сотен новых функций в год в дополнение к функциям, придуманным с древнейших времен в разговорной речи, таким как зрение, слух, движение и т. д. (см. главу 2).

В-третьих, понятие «структура мозга» тоже не является однозначным. Если борозды на поверхности человеческого мозга достаточно отчетливо выделяются, это не означает, что каждая из них является отдельным устройством. Списки структур мозга постоянно уточняются, все более подробные атласы с новыми аббревиатурами регулярно публикуются, однако это не приближает нас к разгадке «работы» мозга. Основная причина кроется в следующем. Никакая структура мозга не является гомогенной и не функционирует как единое целое. Любая структура мозга состоит из клеток, произошедших от одной-единственной яйцеклетки, оплодотворенной сперматозоидом. В любой, произвольно выбранный нами момент времени, часть клеток будет активна (по какому бы параметру мы ни оценивали эту активацию), а часть клеток – не будет, но может быть активна в какой-то другой момент времени, т. е. любая условно выделяемая нами структура будет хотя бы какой-то своей «мозаичной частью» активна все время. А значит, будет вовлечена в какие-то не приписываемые ей традиционно функции. Например, мозжечок, предположительно связанный с моторными функциями, описывается специалистами как «вовлеченный в такие задачи, как внимание, исполнительный контроль, язык, рабочая память, обучение, боль, эмоции, формирование зависимости» (Strick et al., 2009). Функциональное картирование мозга показывает, что мозжечок является частью «когнитивных» сетей (Stoodley, 2012). Также

было обнаружено, что мозжечок играет важную функциональную роль в развитии таких заболеваний, как шизофрения (Lungu et al., 2013) и расстройства аутистического спектра (Becker, Stoodley, 2013).

Еще одна сложность заключается в описании процессов «получения и обработки информации» мозгом-компьютером. Понятие информации не имеет смысла без понятия «реципиента», «обнаруживающего» смысл данной информации. Лектор, читающий лекцию, действительно предоставляет своим слушателям возможность получить определенную информацию, но собака, присутствующая на лекции, воспримет свою информацию. Какую информацию мог бы воспринять мозг (или любой другой отдельный орган нашего тела), находящийся на лекции? Никакую. Информация, имеющая смысл на одном уровне рассмотрения, не может «попадать» на другой. Мозг не является гомогенным и целостным устройством. Клетки, его составляющие (в том числе и нейроны), действительно обмениваются информацией, но это информация другого уровня рассмотрения. Под информацией в самом широком смысле понимается некое событие, которое снижает неопределенность состояния некой системы. Информация о том, что кофейный автомат на первом этаже сломан, изменит поведение многих людей. Однако в клетку (в том числе в клетку мозга) *эта* информация попасть не может. Можно сказать, что поступление той или иной молекулы может изменить состояние клетки, и в этом смысле клетка получила информацию. Обмен химическими веществами между клетками также является информационным, поскольку воспринимаемые химические вещества меняют состояние клетки. Но информация, касающаяся кофейного аппарата, клеткам не доступна. В основе изменения поведения живого организма на другом уровне рассмотрения лежат изменения функционирования множества его клеток. И понимание поведения живых организмов, их разумности невозможно без понимания закономерностей функционирования составляющих их клеток.

Является ли понятие разума научной категорией? Поддается ли разум научному исследованию? Как определить разум? Как отличить разумное от неразумного? Это вопросы, на которые должна ответить наука, занимающаяся исследованием активности мозга и поведением. У нее много названий: когнитивная нейронаука, поведенческая нейробиология, психобиология, биологическая психология, когнитивная нейробиология, физиология высшей нервной деятельности и, наконец, психофизиология. Все упомянутые науки имеют свои аспектные особенности, но наиболее общим названием в русскоязычной традиции является психофизиология как наука,

изучающая и психические, и физиологические процессы в самом общем смысле. Деление процессов жизни именно на эти два аспекта весьма условно. Представим, что мы хотим изучить не разумную жизнь, а, например, Австралию. Чтобы составить представление об Австралии, мы пролетели бы над ней на вертолете и составили карту береговой линии, но, например, не посетили бы национальные парки, не покормили бы кенгуру и не искупались бы в Южном океане. Наше представление об Австралии было бы не то чтобы ошибочным, но не полным. Психология, изучая закономерности жизнедеятельности на своем уровне, тоже не заблуждается, а приходит к полезным и нужным выводам относительно того, как, например, интеллектуальные способности связаны со свойствами личности или какова точность и скорость нашего зрительного восприятия.

Психология ставит и решает вопросы, связанные только с психическими процессами – проявлениями психики, рассматривая организм как «черный ящик». Такой подход заключается в том, что объект изучения принимается за «черный ящик» – неважно, что у него внутри; важны закономерности его поведения в тех или иных ситуациях и то, как он себя поведет, если мы будем оказывать на него то или иное воздействие. Таким образом, может быть получено множество полезных закономерностей. Но здесь таится опасность, сформулированная Френсисом Криком: «Трудность подхода, исходящего из принципа черного ящика, состоит в том, что если только ящик по сути своей не совсем прост, то скоро наступает стадия, когда наблюдаемые результаты одинаково хорошо объясняются несколькими соперничающими теориями» (Крик, 1984, с. 262). И именно такая ситуация сложилась в психологии. По каждой традиционной проблеме в психологии существует несколько мнений, и почти каждое из них непротиворечиво. Психофизиология отличается от психологии тем, что она открывает этот «черный ящик». Психофизиология занимается тем, что разрабатывает все традиционные проблемы психологии на физиологическом уровне. И этот уровень необходимым образом должен включать в себя исследование закономерностей активности (точнее, взаимодействия) клеток организма, активно взаимодействующего со своей средой.

ГЛАВА 1

УРОВНИ РАССМОТРЕНИЯ АКТИВНОСТИ МОЗГА: МОЗГ И НЕЙРОН

За всю историю клинической практики накопилось много данных, свидетельствующих о том, что повреждения определенных зон мозга у пациентов могут приводить к определенным нарушениям их поведения. Так, например, один из самых знаменитых пациентов (Dossani et al., 2015), НМ (Генри Молезон, как стало известно впоследствии), перенес в 1953 г. билатеральную резекцию височной доли головного мозга (были разрушены две трети гиппокампа, связанные с ним корковые структуры и миндалина) с целью снижения выраженности эпилептических приступов и потерял способность запоминать новые события (Scoville, Milner, 1957). Практически сразу после операции оказалось, что он не помнит персонала клиники (знакомого ему до операции), а также не может припомнить факт беседы с врачом, закончившейся всего пару минут назад. Он был в состоянии решать некоторые предложенные ему задачи, но стоило ему перенести внимание на новую задачу, как старая задача сразу забывалась. При этом он мог удерживать в памяти, например, трехзначные числа в течение нескольких минут, если его не отвлекать. Ретроградная амнезия также была диагностирована. Он не помнил, например, факт смерти любимого дяди, произошедшей три года назад, но помнил некоторые незначительные события случившиеся незадолго до операции. Память на более ранние события оказалась сохранна. При этом его интеллект (достаточно высокий) не пострадал, и также не были описаны какие-либо изменения свойств его характера или личности (Scoville, Milner, 1957). Не все виды запоминания стали для Генри М. недоступны. Так, например, он был в состоянии выполнять задачи навигации в пространстве (Bohbot, Corkin, 2007) и обучаться моторным задачам, хотя не припоминал сам факт обучения (Corkin, 1968; Milner, 2005).

Другой широко известный случай – человека по имени Финneas Гейдж, который в 1848 г. вследствие несчастного случая при строи-

тельстве железной дороги получил повреждение венстромедиальных частей префронтальной коры обеих лобных долей (Damasio et al., 1994). Его интеллектуальные способности, движения, речь, возможность запоминать новые события не были нарушены, однако его личностные качества изменились, по свидетельству тех, кто его знал. Он демонстрировал своенравие и импульсивность, вел себя неуважительно и грубо по отношению к другим. Его друзья считали, что он стал другим человеком (Thiebaut de Schotten et al., 2015).

Эти два описанных случая потери каких-либо возможностей при различных повреждениях мозга показывают, что мозг является субстратом психических процессов, таких, как, например, память или свойства личности. Однако эти и подобные им случаи не доказывают ни существования какой-либо «функции», ни существования локализации какой-либо функции в каком-либо месте, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, при локальном повреждении погибают не только клетки, составлявшие место повреждения, но и множество отростков, там проходящих, связывающих, возможно, достаточно удаленные друг от друга нейроны, разрушая возможность координации их активности (Thiebaut de Schotten et al., 2015). Во-вторых, никакая структура не может являться субстратом той или иной функции, поскольку не является гомогенной, а состоит из множества клеток, которые не активируются все одновременно. С появлением новых методических возможностей и развитием науки о мозге происходит непрерывное уточнение того, как еще более точно мы можем выделить структуры, за что-то отвечающие. Однако никакая структура не функционирует как единое целое. Утверждение, что структура A отвечает за функцию a (что выражается в активации структуры A в момент выполнения организмом функции a), не может быть верным, поскольку ни в один момент времени не происходит одновременной активации всех клеток, составляющих ту или иную условно выделяемую структуру. Здесь уместна аналогия с множеством лампочек, размещенных на некоторой поверхности. Если мы будем смотреть издали на огромное поле горящих или не горящих лампочек, то сможем сказать, что какая-то часть поля освещена лучше, чем другая, но не сможем сказать, какие конкретно лампочки внесли свой вклад в это освещение. Если в какой-то части поля из ста лампочек пятьдесят равномерно перемешанных лампочек не горят в момент t_1 (а другие пятьдесят горят), а в момент t_2 – и те, и другие поменяют свое состояние, то мы не сможем этого увидеть, поскольку поверхность останется столь же равномерно освещенной. Однако с точки зрения изучения

закономерностей функционирования мозга, состоящего из клеток, важно, что состояние t_1 отличается от состояния t_2 . И тогда имеет смысл исследовать не куски поля, а именно лампочки. В настоящее время существует большое количество данных, демонстрирующих подобную функциональную (по отношению к поведению) негомогенность структур мозга.

Так, например, для крыс в задаче отставленного выбора по несоответствию образцу было показано, что в гиппокампе кластерами лежат нейроны, активные на разных этапах выполнения данной задачи, причем кластеры оказались перемешаны по структурам гиппокампа (Hampson et al., 1999). Таким образом, рядом оказывались нейрон, активирующийся при предъявлении рычага в правой позиции (образца), и нейрон, активирующийся при обнаружении рычага в несоответствующей позиции на следующем этапе выполнения задачи. При регистрации нейронной активности в гиппокампе человека был обнаружен нейрон, активирующийся при предъявлении фотографий Матери Терезы, и нейрон, активирующийся при предъявлении актрисы Хэлли Берри, причем регистрация активности этих двух нейронов осуществлялась с одного и того же микроэлектрода (Quiroga et al., 2005), что предполагает их непосредственное соседство.

Подобная поведенческая гетерогенность структур обнаруживается и при регистрации не только электрической активности нейронов, но и других видов его активности. Так, например, в экспериментах с определением уровня метаболизма мозга по введению радиоактивной глюкозы цыплятам было показано, что только промежуточная часть медиального вентрального гиперстриатума активируется при импринтинге, а не вся структура целиком (Horn et al., 1979). Позднее на основании этих и других работ стали выделять новую область – промежуточный медиальный вентральный гиперстриатум (Хорн, 1985). Негомогенность также была показана для энтопаллиума птенцов мухоловок-пеструшек при пищевом поведении, вызванном световой стимуляцией (Корнеева и др., 2013).

В результате экспериментальных исследований выявлено, что в какое-либо поведение или приобретение нового поведения вовлекается не вся какая-либо структура целиком, а только некоторый процент нейронов, ее составляющих. Приведем отдельные примеры. Было показано, что приблизительно 70% нейронов ядер песенной системы у зебровых амадин участвуют в аверсивном пищевом обучении (Tokarev et al., 2011). Из гиппокампальных подструктур 18% нейронов области CA3, 35% нейронов области CA1 и 2% ней-

ронов зубчатой фасции активируют у грызунов при исследовании новой обстановки (Kubik et al., 2007). И всего около 20% нейронов ретроспленальной области коры крыс вовлекаются в обучение задаче пищевого инструментального навыка (Svarnik et al., 2005).

В экспериментах неоднократно было замечено, что число регистрируемых нейронов в поведении заметно отличается от числа нейронов, находящихся в пределах чувствительности микроэлектрода. Так, например, утверждается, что большой процент нейронов гиппокампальной области CA1 являются неактивными в любой момент поведения (Henze et al., 2000). Было подсчитано, что процент нейронов в ретроспленальной коре головного мозга, активных при выполнении, например, пищевого инструментального навыка у крыс, составляет 1–2% (Svarnik et al., 2005). С использованием регистрации кальциевой активности нейронов гиппокампа мышей, перемещающихся в виртуальной среде, было показано, что не более одной пятой всех нейронов данной структуры связано с данным поведением (Dombeck et al., 2010). А при стимуляции вибрисс у крыс активируется около 7% нейронов бочонкового поля соматосенсорной коры (Dubaj et al., 2007).

Использование структурно-функционального (локализационистского) подхода часто приводит к возникновению самых различных гипотез относительно функции той или иной структуры. Паразитическим примером этого является гиппокамп (Buzsaki et al., 2014). С одной стороны, стимуляция гиппокампа может «вызывать» практически любую «функцию», а, с другой, во многих исследованиях гиппокамп оставался «немой зоной» (Виноградова, 1975, с. 82). Клинические случаи поражения гиппокампа, казалось, убедительно показывали, что гиппокамп связан с памятью; регистрация активности отдельных нейронов, кажется, свидетельствовали, что фундаментальная функция гиппокампа – пространственная навигация; а регистрация локальных полевых потенциалов демонстрировала, что гиппокампальные тета-осцилляции могут отражать произвольные действия (Buzsaki et al., 2014).

Мозг и все его условно выделяемые структуры состоят не только из нейронов, но и из глиальных клеток. Глиальные клетки изучены с точки зрения психофизиологии в гораздо меньшей степени, чем нейроны, поэтому психофизиология в основном оперирует данными, полученными при регистрации нейронной активности, а не глиальной. Однако последнее время накапливаются данные, демонстрирующие связь активности глиальных клеток с функционированием организма, причем и по активности глиальных клеток

никакая структура также не является гомогенной. Всего несколько глиальных клеток бочонкового поля соматосенсорной коры демонстрировали кальциевую активность при стимуляции вибрисс у крыс (Dubaj et al., 2007). При этом связь кальциевой активности глиальных клеток области представительства задних лап в соматосенсорной коре с выполнением побегов у мышей была отмечена в большем числе клеток, но опять же не у 100% (Dombeck et al., 2007).

Таким образом, большое количество данных указывает на то, что условно выделяемые исследователями структуры не ведут себя как единое целое, а значит, поиски функций для каждой структуры или области не могут лечь в основу установления принципов функционирования мозга. Следовательно, для понимания функционирования мозга необходимо исследовать закономерности активации клеток, составляющих структуры мозга, в первую очередь нейронов. С одной стороны, нейрон обладает такими же свойствами, как и остальные клетки организма. С другой стороны, эти обычные клеточные свойства имеют характерные особенности, речь о которых пойдет ниже.

Так же, как и любая другая клетка, нейрон имеет мембрану (только мембрана более сложной формы из-за наличия отростков); внутри мембраны цитоплазма, содержащая органеллы, встречающиеся и у других клеток; ядро, содержащее такой же набор генов, как и у других клеток организма. В широком смысле нейрон является обыкновенной живой клеткой.

Нейронная теория, т. е. теория постулирующая существование индивидуальных нейронов, обладающих морфологическим, генетическим и функциональным единством, появилась в противовес теории сети, представляющей мозг как непрерывную диффузную сеть, с отростками непрерывно переходящими друг в друга. Согласно нейронной теории, разработанной Рамон-и-Кахалем на основании данных, полученных с использованием метода индивидуальной окраски нейронов по Гольджи, каждая клетка представляет собой вполне самостоятельную сущность (см.: Корочкин, Михайлов, 2000). Интересно, что Гольджи, в свою очередь, был сторонником теории диффузной нейронной сети (т. е. считал, что отростки одних клеток переходят в отростки других клеток), что не помешало им в 1906 г. разделить Нобелевскую премию за изучение структуры нервной системы. Любопытно, что понятие «нейронная сеть» не исчезло с принятием представления о нейроне как об автономной единице.

Наличие отростков (дендритов и аксонов) считается одним из ключевых отличий нейрона от большинства клеток организма.

Кроме нейронов только астроциты обладают отростками. В то же время не все нейроны имеют отростки: исключение составляют, например, светочувствительные клетки сетчатки (палочки и колбочки), вкусовые клетки, слуховые клетки, волосковые клетки вестибулярного аппарата, осязательные клетки (Смит, 2005). Наличие отростков предполагает наличие большого числа контактов и большого числа возможностей взаимодействия с другими клетками организма. В случае нейронов это означает, что они могут контактировать не только со своим непосредственным окружением (как, например, клетка кожи), но и с достаточно дальними «соседями». Несмотря на распространенное представление о картине нейрона с несколькими «собирающими информацию» дендритами и «передающим» аксоном, в отдельных клетках не всегда можно выделить и то, и другое, что блестяще иллюстрирует база данных реконструированных морфологий различных нейронных типов (Parekh, Ascoli, 2015).

Все нейроны различаются по протяженности своих контактов. Можно выделить нейроны, в большей степени контактирующие с нейронами в пределах относительно небольшой зоны (что, например, характерно для нейронов мозжечка); нейроны, имеющие более часто встречающиеся локальные контакты и более редкие удаленные контакты (характерно для нейронов коры), и нейроны, равновероятно контактирующие как с ближними, так и с дальними соседями (характерно для нейронов области СА3 гиппокампа) (Buzsaki, 2007).

Одним из свойств нейронов является возможность генерировать потенциалы действия. При этом необходимо заметить, что само наличие электрического потенциала на мембране не является эксклюзивным для нейрона, поскольку все живые клетки могут существовать только в определенной химической среде, содержащей разнообразные заряженные частицы – ионы, а наличие отрицательно и положительно заряженных ионов и определяет наличие электрического потенциала. Химическая среда внутри клеток также всегда имеет какой-то заряд, а значит, на мембране любой клетки (включая растительные) всегда будет наблюдаться некий потенциал или разность зарядов между внешним и внутренним «химическим супом». Электрической возбудимостью (способностью переходить от состояния относительного покоя к относительной «деятельности») также обладают все живые клетки без исключения. Для растений также продемонстрированы изменения поляризации мембраны клеток при различных воздействиях (см., например: Stahlberg, Cosgrove, 1997). Эти изменения у всех клеток достигаются за счет открытия каналов в мембране и перераспределения положительно и отрица-

тельно заряженных ионов внутри и снаружи клетки. Относительно медленные изменения распределения ионов характерны для тех мест мембраны нейрона, которые принято называть постсинаптически. Эти изменения могут носить как деполяризационный характер, так и гиперполяризационный. Однако потенциал действия означает не медленное, а резкое изменение проницаемости мембраны для ионов (на первой стадии для ионов натрия) и изменение электрического потенциала, распространяющегося максимально быстро вдоль всей клеточной мембраны. Также необходимо отметить, что генерация потенциала действия осуществляется чаще всего не там, куда соседние нейроны «присылают» свои потенциалы действия, а в аксонном холмике или начальном сегменте аксона благодаря тому, что в этом месте высокая плотность натриевых каналов (Garrido et al., 2003).

При анатомическом единстве нейрона генерация потенциала действия и его распространение вдоль мембраны дает возможность «запускать» какие-либо изменения в отдаленных от тела клетки участках отростков. В настоящее время накоплено большое количество данных, демонстрирующих, что распространение потенциала действия осуществляется не только по аксону, но и во всех направлениях, в том числе и к дендритам (например: Stuart et al., 1997; Buzsaki, Kandel, 1998; Casale, McCormick, 2011). Это явление получило название обратного распространения потенциала действия.

Показательно, что еще Орбели (1934) писал, что «многие гистологи и физиологи привыкли почему-то на основании структурных различий отростков (дендритов и аксонов) высказывать физиологические соображения, физиологически не обоснованные, и утверждать, что полярность проведения в рефлекторной дуге, обусловлена „динамической поляризацией нервных клеток“, т. е. проведением от дендритов к аксонам. В действительности же нервная клетка проводит раздражение биполярно» (Орбели, 1934, с. 23).

Было высказано предположение, что совпадение приходящего от тела нейрона потенциала действия с постсинаптическими потенциалами, возникающими вследствие нейромедиаторной активности в конкретных синапсах, может приводить к пластическим изменениям этого конкретного набора активных синапсов – контактов с определенным набором нейронов (Yuste, Tank, 1996), что предположительно может способствовать в дальнейшем скоординированности активности именно этого набора нейронов. Модификация постсинаптических потенциалов зависит не только от нейромедиаторной активности в синапсах, но и от времени генерации потенциала действия относительно постсинаптического потенциала (Markram

et al., 1997). Можно предполагать, что в нейроне, так же как и в других живых клетках, складываются определенные временные последовательности химических взаимодействий, берущие свое начало от «автокаталитических самоорганизующихся наборов» (Kauffman, 1995) в первых клеточных живых автотрофических системах (Varela et al., 1974), способных в последовательности своих химических реакций отражать будущие взаимодействия со средой (Анохин, 1968). Каждое последующее состояние в такой системе «ожидаемо», а неожиданные состояния, вызванные неожиданным химическим взаимодействием на мембране, «маркируются» предположительно генерацией потенциалов действия (Швырков, 1985; Fiorillo, 2008), хотя ранее высказывались предположения, что генерация потенциала действия обусловлена совпадением активированных нейромедиаторами синапсов с функциональным синаптическим полем нейрона (Швырков, 1978).

Нейроны нашего организма, чувствительные к внешней среде (палочки, колбочки, обонятельные нейроны, вкусовые клетки, слуховые клетки, волосковые клетки вестибулярного аппарата и осязательные клетки), не имеют отростков и не обладают возможностью генерировать потенциалы действия. Это противоречит распространенному представлению о «передаче информации из внешней среды» посредством потенциалов действия.

Многие (если не все) нейроны демонстрируют спонтанные потенциалы действия, т. е. генерацию потенциалов действия без видимой внешней причины в виде активации контактирующего с ним нейрона. Впервые спонтанная активность изолированных клеток (т. е. клеток, находящихся в «одиночестве» в питательной среде) была описана для беспозвоночных (Arvanitaki, Chalazonitis, 1955; Alving, 1968). В этом случае нельзя сказать, что нейрон «передает информацию» от соседних нейронов, ведь соседей у него в это время уже нет. Продемонстрированная у некоторых нейронов спонтанная активность означает потенциальную возможность того, что импульсная активность нейрона появляется в силу некоторых внутренних состояний, а не из-за потенциала действия, полученного от соседнего нейрона. Здесь может быть уместна следующая аналогия. Если один человек сказал: «А!», а вслед за ним другой человек тоже сказал: «А!», то никому не придет в голову сделать вывод, что первый человек передал второму «А». Логичнее думать, что и для первого, и для второго человека была некая внутренняя причина произнести «А». Такая же ситуация характерна, вероятнее всего, и для нейронов.

Генерация спонтанных потенциалов действия описана не только для нейронов беспозвоночных. Спонтанная активность была зарегистрирована, например, у клеток Пуркинье мозжечка (Smith, Otis, 2003), клеток супрахиазматического ядра (Schwartz et al., 1987), нейронов гиппокампальной области CA1 (Cohen, Miles, 2000), диссоциированных гонадотропин-секретирующих нейронов медиальной преоптической области и диагональной полосы Брока (Kuehl-Kovarik et al., 2002). Генерация кальциевых спайков была продемонстрирована, например, у изолированных нейронов мозга пожилых людей, т. е. у нейронов, изъятых из головного мозга пациентов при операциях на головном мозге (Konishi et al., 2002). Спонтанная активность также была показана для культуры клеток сетчатки аплизии, находившейся в полной темноте (Barnes, Jacklet, 1997).

Таким образом, потенциал действия выглядит не столько как сигнал для других клеток, сколько как сигнал для удаленных частей нейрона, генерирующего потенциал действия к выбросу химических веществ в местах контакта с другими нейронами и осуществлению химического взаимодействия с другими клетками. Хотя считается общепринятым, что выброс нейромедиаторов осуществляется после «прибытия» потенциала действия к терминали аксона, современные данные свидетельствуют о том, что выброс достаточно большого количества нейромедиаторов может осуществляться и вне связи с потенциалом действия (см., например: Wang et al., 2016).

Взаимодействие между нейронами чаще всего осуществляется в синапсах, обособленных или архитектурно выделенных частях мембраны. Синапсы принято делить на два типа: химические и электрические. Химическим называют такой синапс, в котором происходит высвобождение нейромедиаторов (или нейротрансмиттеров) из пресинаптического нейрона и их связывание на постсинаптической мембране соседнего нейрона. Нейромедиаторами называются такие химические субстраты, посредством которых осуществляются взаимные влияния клеток мозга. Нейромедиаторные вещества не ограничены ацетилхолином, дофамином, адреналином, глутаматом, глицином и серотонином; на данный момент открыто тысячи молекул, опосредующих такие взаимодействия. Многие, если не большинство, нейронов выбрасывают более одного нейромедиатора, а общий нейромедиаторный фенотип нейрона может меняться с течением онтогенеза или в зависимости от активности (Trudeau, 2004); в настоящее время эта довольно старая идея (см.: Eccles, 1986) является общепризнанной. Функционирование нейронов регулируется большим набором нейропередатчиков, модулято-

ров, гормонов и ростовых факторов, и подобная сложность связана не с необходимостью передачи сигнала, а со сложностью «поведения» нейрона в сложной среде (Сахаров, 1990; Brezina, Weiss, 1997). Общая картина дополнительно усложняется тем, что во многих синапсах обнаруживаются «коктейли» нейромедиаторов (Brezina, 2010). Кроме того, во многих случаях подведение самых разных веществ к нейрону может менять его паттерн генерации потенциалов действия (см., например: Швырков, 1978).

Электрическими называют такие места контактов, где отсутствует синаптическая щель: пресинаптическая и постсинаптическая мембраны плотно контактируют друг с другом и передача ионов и маленьких молекул осуществляется через каналы, проходящие через обе, вплотную друг к другу примыкающие мембраны (Goodenough, Paul, 2009). Таким образом, и в первом, и во втором случае основой коммуникации между клетками является обмен химическими веществами или химические взаимодействия. Можно сказать, что потенциал действия не может передаваться от клетки к клетке (потенциал действия заканчивается там, где заканчивается мембрана), а молекулы действительно перемещаются и действительно могут оказывать влияние на функционирование других клеток, точнее, на химические взаимодействия в других клетках.

И в случае химического, и в случае электрического синапса обмен молекулами осуществляется в обоих направлениях, и нейронная коммуникация не может считаться однонаправленной (Langer, 2008). В настоящее время известно, что на пресинаптической мембране обнаруживаются авторецепторы к норадреналину, дофамину, ацетилхолину, ГАМК, серотонину, возбуждающим аминокислотам и нескольким нейропептидам (Langer, 1997). Было показано, что некоторые молекулы могут служить ретроградными факторами, оказывающими влияние на пресинаптическую мембрану (см., например: Hardingham et al., 2013; Wang et al., 2014). В частности, для нейронов гиппокампа было показано, что выход ионов K^+ из постсинаптического нейрона (опосредуемый активностью постсинаптических NMDA рецепторов) способствует возникновению кальциевых токов на мембране пресинаптического нейрона и выбросу нейромедиаторов (Shih et al., 2013). Таким образом, получается, что нейрон сам определяет поступление нейромедиаторов к своей мембране.

Влияние нейроактивных веществ может осуществляться и вне синаптического пространства через диффузию нейроактивных субстратов (экстрасинаптическая или объемная передача), создающих не только микросреду нейронов, но и являющихся каналом

коммуникации (Vargova, Sykova, 2008). В качестве частного случая объемной передачи выступает феномен «подтекания» нейромедиатора из синаптической щели, приводящий к взаимным влияниям между разными синапсами (Zoli, Agnati, 1996). Также в качестве нейроактивных субстратов могут выступать и растворимые газы: оксид азота и монооксид углерода (Dawson, Snyder, 1994).

Молекулы, оказывающие влияние на мембрану какого-либо нейрона, могут поступать не только от других нейронов, но и от глиальных клеток. Было обнаружено более 20 нейроактивных субстратов, синтезируемых и выбрасываемых в межклеточное пространство глиальными клетками: нейропептиды, аминокислоты, эйкозаноиды, стероиды, ростовые факторы (Martin, 1992). Такая картина позволяет утверждать, что синапс является, как минимум, трехчленной структурой (два нейрона и глиальная клетка), а также требует рассмотрения не «как бы изолированных» нейронных цепей, а скорее нейроглиальных комплексов (Navarrete, Araque, 2014).

Функционирование нейрона может быть опосредовано химическими веществами, полученными не только от других клеток, но и из кровотока. В большинстве случаев нейроны отделены от кровотока гемэнцефалическим барьером, формируемым эндотелиальными клетками и глиальными клетками, покрывающими соединения между эндотелиальными клетками. Однако небольшие, незаряженные молекулы (кислород, диоксид углерода) способны проникать через эндотелиальную мембрану, а некоторые молекулы (глюкоза, аминокислоты) переносятся активным транспортом и, попадая в экстраклеточную жидкость, могут быть доступны нейронам и глиальным клеткам. Нейроны нескольких подкорковых структур (в частности, шишковидной железы и гипофиза, отделенные гемэнцефалическим барьером) имеют возможность напрямую обмениваться гормонами и биологически активными веществами с кровотоком (Kolb, Whishaw, 2006). Влияние на генерацию потенциалов действия нейронами может осуществляться такими биологически активными веществами, как алкоголь, оказывающий влияние на кальциевые каналы (Walter, Messing, 1999), или наркотические вещества, модулирующие химические взаимодействия между нейронами (Belinski et al., 2012).

На ранних этапах развития (до окончательного формирования гемэнцефалического барьера) мозг может функционировать как эндокринный «орган», поскольку нейроны секретируют сигнальные молекулы в кровоток, обеспечивая эндокринную регуляцию процессов, как в нейронах, так и в клетках периферических органов

(Ugrumov, 2010). Таким образом, химические регуляции клеточных взаимодействий появляются еще до возможности генераций потенциалов действия нейронами, которые связаны с появлением длинных отростков, с увеличением числа контактов и увеличением сложности взаимодействий нейронов.

Поскольку химические взаимодействия между нейронами являются неким общим знаменателем для всех видов клеточных взаимодействий, они необходимым образом должны лечь в основу понимания закономерностей активаций нейронов. Можно предположить, что химические субстраты, связываясь с мембраной нейрона и вызывая определенные изменения внутри него, являются необходимыми для жизнедеятельности нейрона (Анохин, 1974), а не для передачи электрического сигнала (которая и не осуществляется между клетками, поскольку имеет химическую природу). Наличие быстрых электрических событий скорее говорит о необходимости быстрой сигнализации внутри одного нейрона, на удаленной мембране его отростков и, возможно, о необходимости выброса тех или иных веществ в его удаленных частях, опосредующих взаимодействия с другими клетками.

Для того чтобы поступившая молекула вызвала изменения на мембране клетки, необходимо, чтобы у клетки была возможность детектировать эту молекулу. Движение ионов через мембрану является фундаментальным для клеточных процессов, это движение опосредуется специализированными мембранными белками – рецепторами (Levitan, 2006). Движение ионов через мембрану осуществляется через более или менее специализированные каналы, причем распределение таких каналов по мембране различается у разных нейронов, что предположительно вносит вклад в нейронное разнообразие (Nusser, 2009).

Рецепторы – белковые структуры, роль которых состоит в «узнавании» соответствующих молекул и обеспечении последующего развертывания тех или иных метаболических процессов. Так же как понятие передачи информации не имеет смысла без понятия реципиента информации, влияние химического вещества не может осуществиться без возможности детектировать это химическое вещество посредством рецепторов. В настоящее время известно, что ответвления пресинаптического аксона могут по-разному оказывать влияние на разные постсинаптические нейроны (Markram et al., 1998; Toth, McBain, 2000). Так например, было показано, что нейроны области CA1 гиппокампа, контактирующие с интернейронами, фасилитируют синапсы, а эти же нейроны, контактирующие с кор-

зинчатыми клетками, наоборот, вызывают депрессию (Ali et al., 1998; Ali, Thomson, 1998). Предположительно выброс нейромедиаторов также зависит от того, с какой клеткой контактирует то или иное ответвление аксона (Toth, McBain, 2000). Так, например, было показано, что распределение пресинаптических глутаматных рецепторов зависит от того, с каким нейроном контактирует терминаль аксона (Shigemoto et al., 1996). Было также установлено, что распределение рецепторов постсинаптического нейрона и композиционный состав рецепторов зависят от пресинаптического нейрона (Hunter et al., 1993; Landsend et al., 1997).

Кроме того, хотя большинство рецепторов действительно сконцентрированы в синапсах, известно, что во многих случаях рецепторы расположены и на внесинаптических частях мембраны (Vaude et al., 1993; Nusser et al., 1995), что предполагает их взаимодействие с другими клетками через диффузную передачу нейромедиаторов. Кроме того, рецепторы на поверхности мембраны не являются статичными, и динамика их транслокации опосредуется активностью синапса и опосредует активность синапса (Inoue, Okabe, 2003).

Контакты между нейронами не обязательно осуществляются по правилу: «один синапс соединяет два нейрона», возможны и более сложные варианты взаимодействий. Так, например, для нейронов гиппокампа было показано, что один бутон аксона может контактировать с более чем тремя дендритными шипиками, а один дендритный шипик может формировать контакт с двумя и более аксональными расширениями, причем число таких сложных контактов может равняться миллиону на один кубический миллиметр (Popov, Steward, 2009).

Рецепторы на мембране не являются отдельными белками, а образуют сложные белковые комплексы. Так, например, оказалось, что NMDA рецептор образует мультибелковую структуру, состоящую из 77 белков (Husi et al., 2000). Эволюция движется по пути усложнения и усиления разнообразия синапсов за счет усложнения белковых комплексов рецепторов и внутриклеточных ферментов синапса, причем ключевые компоненты функциональности белковых компонентов, молекулярных каскадов и организации синапсов млекопитающих существовали еще до появления морфологически видимого синапса (Emes, Grant, 2012).

Наличие большого числа возможных клеточных взаимодействий нейронов связано с их генетической, особенностью. Нейроны, как и другие клетки, содержат полный набор генов организма. Гены, находящиеся в ядре нейрона, предположительно не отличаются от ге-

нов, находящихся в ядре клетки печени или кожи. Однако по своим свойствам нейрон не похож на клетку кожи, так же как клетка кожи не похожа на клетку печени, что достигается за счет считывания своего набора генов, и, следовательно, создания своего белкового «фенотипа». Отличаются нейроны от других клеток организма тем, что экспрессируют (экспрессия гена – процесс, приводящий к созданию белка на основании считывания гена) большую часть генома организма; так, например, для мышей было показано, что приблизительно 80% генома экспрессируется в головном мозге (Lein et al., 2007), т. е. нейроны максимально разнообразны по своему белковому составу, что определяет разнообразие белкового состава синапсов и разнообразие самих синапсов (Emes, Grant, 2012). Позвоночные, например, отличаются более разнообразным набором синаптических генов (т. е. генов, продукты экспрессии которых имеют синаптические функции), варьирующих по структуре и паттерну экспрессии (Emes, Grant, 2012). Сложный белковый состав нейрона, по-видимому, обуславливает сложность его взаимодействий с другими клетками.

Анализ понятия «геном» (Rose, 1997) убеждает, что даже такое устоявшееся представление о гене, как о последовательности нуклеотидов в цепи ДНК, на самом деле слишком упрощенно. Одна и та же последовательность может считываться по-разному и приводить к созданию разных белков. А одни и те же белки могут быть созданы посредством считывания разных последовательностей. Кроме того, определение самого белка неоднозначно. Оно может быть осуществлено и через описание его структуры, и через описание его функции. Принципиально подчеркнуть, что гены – это только потенциальная возможность создания внутриклеточных и межклеточных белковых взаимодействий, и функциональный фенотип каждой клетки (в том числе и нейрона), пространственно-временной паттерн экспрессии генов. Именно тем, как развернутся эти зависимые и от среды процессы в раннем онтогенезе, определяется формирование тех или иных свойств созревающих нейронов и возможность формирования на основе их взаимодействий тех или иных групп, лежащих в основе того или иного поведения или взаимодействия со средой.

Среда, в свою очередь, – тоже понятие неоднозначное и требующее разных уровней анализа. Среда могла бы действовать на организм массой «стимулов», однако организм сам отбирает, то, что может отобразить, и его возможности отбора базируются, в частности, и на активности его генов. Важнейший вопрос заключается в том, как среда, в которой живет организм, проецируется на среду, в которой экспрессируется геном. Центральным, таким образом, стано-

вится понятие «молекулярной среды клетки», поскольку экспрессия генов зависит и от того, в какой клетке они находятся. С позиции системно-эволюционного подхода среда организма в какой-то степени может быть переведена на язык клеток, поскольку соотношения организма и среды фиксируются в специализациях нейронов, приобретаемых в процессе индивидуального развития (Швырков, 1995). Специализация нейрона на молекулярно-биологическом уровне может быть описана через пространственно-временной паттерн активности молекул, непрерывно поддерживаемый экспрессией тех или иных генов.

Можно предположить, что постепенное усложнение взаимодействий нейрона происходит с течением онтогенеза. Так, например, на мотонейронах крыс было показано, что в раннем онтогенезе происходит не только упрощение ветвлений отростков в период сразу после рождения (вызванное, вероятнее всего, изменением условий существования организма), но и последующее увеличение как длины, так и сложности ветвлений (Nunez-Abadez et al., 1994). Такое же усложнение с течением онтогенеза может отражаться в экспрессии генов. Так, например, было показано для нематод, что у более чем двух третей генов уровень экспрессии изменяется (по большей части в сторону увеличения) с течением онтогенеза (Jiang et al., 2001). Было показано, что онтогенетическая динамика экспрессии различных кластеров генов в гиппокампе мышей отражает существование различных фенотипов нейронов (Mody et al., 2001).

Разнообразие нейронных типов может увеличиваться за счет эпигенетической регуляции (изменение доступности генов для считывания вследствие модификаций структуры хроматина), альтернативного сплайсинга (создания различных мРНК с одного и того же гена), посттрансляционных модификаций белков, а также за счет перемещений и перегруппировок мобильных последовательностей ДНК, причем активность мобильных последовательностей ДНК выше у клеток – предшественников нейронов, чем у других клеточных типов (Erwin et al., 2014).

В эволюции прослеживается увеличение числа взаимодействий между компонентами каких-либо систем и усложнение этих взаимодействий, что, в частности, проявляется в увеличении клеточных типов с ростом числа клеток многоклеточных организмов (Wopner, 2004). При этом число генов в эволюционном ряду не изменяется такими темпами, какими можно было бы ожидать (Кунин, 2014). Нейрон в этом смысле является самой сложной клеткой, вероятно, его эволюционный ряд заключается в увеличении числа возмож-

ных протеом (совокупностей всех белков) и, соответственно, более продолжительной дифференцировкой. Можно предположить, что эволюция нейрона – не в том, что он лучше и дальше проводит возбуждение (он вообще плохой проводник электричества), а в том, что он может взаимодействовать с большим разнообразием клеточных типов и в этом смысле координирует активность множества клеток, «фиксируя» адаптивные координаты, связывая компоненты системы (разные клетки), несвязуемые без него.

Тенденция совместного сосуществования для клеток прослеживается, еще начиная с колоний одноклеточных, что предположительно может быть обусловлено наличием более предсказуемой среды для каждой отдельной клетки из-за наличия постоянных «соседей». Интересно, что уже на стадии колоний бактерий у клеток обнаруживается синхронная электрическая активность (Греченко и др., 2015).

Химические взаимодействия нейрона с другими клетками могут происходить по всей мембране, что приводит к множественным (в том числе и, по-видимому, встречающимся) колебаниям мембранного потенциала. Однако только в одном месте мембраны генерируется потенциал действия – в начальном сегменте аксона (Kole, Stuart, 2012), хотя местоположение зоны инициации потенциала действия может и смещаться (Bender, Trussell, 2012; Adachi et al., 2015). Это место инициации потенциала действия в большинстве случаев находится довольно далеко от тех мест, где происходит химическое взаимодействие рецепторов данного нейрона с веществами, распространяемыми другими клетками. И учитывая факты обратного распространения потенциала действия невозможно говорить о том, что нейрон «передает возбуждение сначала по дендритам, а потом по аксонам к другим нейронам». Невозможно говорить и о «передаче возбуждения» посредством потенциала действия, поскольку понятие потенциала действия имеет смысл только при наличии мембраны, потенциал действия одного нейрона «заканчивается» там, где заканчивается его мембрана. Химическая передача в синапсе не приводит к возникновению потенциала действия на постсинаптической мембране, а только к деполяризующим или гиперполяризующим колебаниям мембранного потенциала. Потенциал действия возникает совсем в другом месте. Такая картина привела к пониманию нейрона сначала как просто «суммирующего» на мембране, а затем как «интегрирующего» приходящие воздействия с задействованием внутриклеточных процессов (Анохин, 1974). Современные исследования показывают, что локальное изменение постсинаптического потенциала может приводить к локальному входу кальция в отдель-

ном дендритном шипике (Bywalez et al., 2015) и оказывать влияние, таким образом, на цепь химических превращений внутри нейрона.

Сложные взаимодействия нейронов приводят к их скоординированной активности, в том числе и электрической. Наличие скоординированной импульсной активности (генерации потенциалов действия) позволяет выделять в мозге нейронные группы (groups – G. M. Edelman), системы (В. Б. Швырков), сети (networks – M. Nicolelis, M. B. Moser, W. Singer), цепи (circuits – M. Nicolelis), конstellации или комбинации (constellations – W. Singer), ансамбли (ensemble – M. Wilson, B. L. McNaughton, M. Nicolelis, M. B. Moser, G. Buzsaki), сообщества (assemblies – D. O. Hebb, G. Buzsaki), популяции (populations – E. Kandel), коалиции (F. Crick, C. Koch) или как-либо иначе названные наборы нейронов, обеспечивающие жизнедеятельность целостных организмов за счет этой скоординированности. Все эти варианты восходят к представлению Сантьяго Рамон-и-Кахала о существовании функционально замкнутых нейронных контуров или цепей, в которых циркулирует процесс возбуждения (см.: Корочкин и Михайлов, 2000, с. 240).

То, что мозг состоит из клеток (так же как и весь организм), является общеизвестным фактом, однако активность мозга продолжает интуитивно восприниматься как передвигающиеся пятна возбуждения. Зародившись во времена, когда нельзя еще было наблюдать активность мозга под черепной коробкой, это представление оказалось необыкновенно живучим. Основываясь на поведенческих фактах, полученных в норме и при разрушении больших массивов мозга, Павлов так описывал свои интерпретации увиденных поведенческих феноменов: «Разлитое раздражение как бы собирается и постепенно концентрируется в известное русло, в определенные линии или точки мозга» (Павлов, 1928, с. 138).

Современные данные диктуют иную картину. В любой момент времени можно выделить в мозге распределенный набор нейронов, синхронно сгенерировавших свои потенциалы действия (рисунок 1). Эти нейроны могут находиться и на достаточно удаленном расстоянии друг от друга. В то же время можно выделять и последовательные активации нейронов друг за другом, и этих последовательностей можно выделить необозримо много. Недавние исследования активности всех нейронов на клеточном уровне (с помощью кальциевого сенсора) у малька Данио показывают, как именно выглядит функционирующий мозг (Ahrens et al., 2013), который метафорически может быть описан как гирлянда на новогодней елке, загорающая время от времени причудливыми, сменяющимися друг друга узорами,

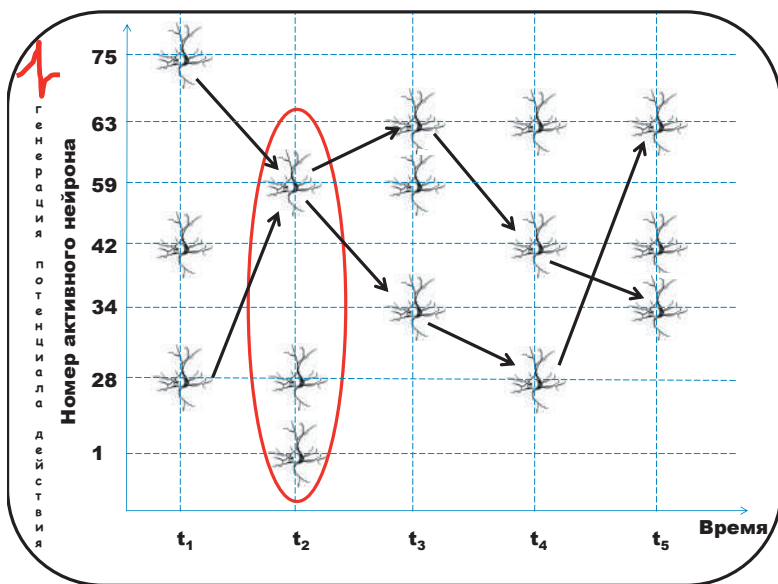


Рис. 1. Выделение синронно активированных групп и «пробегающее» возбуждение

которые в случае нейронных групп могут быть названы пространственно-временными паттернами активности. Если мы хотим понять, как это все функционирует, необходимо, прежде всего, иметь реальную картину происходящего, основанную на современных фактах.

Появление возможности регистрировать электрическую импульсную активность нейронов (генерацию потенциалов действия) в свободном поведении привело к открытию явления поведенческой специализации нейронов (Швырков, 1986). Поведенческая специализация нейрона заключается в выраженной активации нейрона (генерации потенциалов действия с высокой частотой) в момент выполнения организмом какого-либо поведения. Впервые такой феномен при выполнении свободного поведения был описан для нейронов «места»: в гиппокампе крыс были обнаружены нейроны, активирующиеся только в определенном месте экспериментальной клетки (O'Keefe, Dostrovsky, 1971). Если животное поместить в какое-либо пространство, в котором оно может перемещаться, и регистрировать активность нейронов, например, гиппокампа, то можно обнаружить, что частота активности отдельно взятого нейрона повышается в каком-либо месте пространства. В одном месте активны одни

нейроны, в другом – другие, в третьем – третьи. Таким образом, все пространство, предоставленное животному, может быть описано по активности его нейронов. Следовательно, даже не видя животное, но зная, каких «мест» нейроны сейчас активны, можно установить, в каком месте пространства сейчас находится животное.

Позднее нейроны «места» были описаны и для человека (в экспериментах со страдающими эпилепсией пациентами, с имплантированными электродами для осуществления мониторинга за зарождением эпилептической активности). При осуществлении виртуальной навигации в компьютерной игре в гиппокампе и в энторинальной коре обнаруживались нейроны со специфическими активациями относительно различных мест этого виртуального пространства (Ekstrom et al., 2003; Ekstrom et al., 2007).

В 1970-е годы были впервые продемонстрированы нейроны, специфически активирующиеся при выполнении определенных видов поведений (Kubota, Niki, 1971; Ranck, 1973). В настоящее время обнаружены нейроны, специализированные относительно самых разнообразных поведенческих актов: актов использования определенных слов (Heit et al., 1988) и восприятия определенных персонажей (Quiroga et al., 2005; Gelbard-Sagiv et al., 2008) у людей, актов «социального контакта» с определенными особями в стаде у обезьян (Perrett et al., 1982), актов инструментального поведения у кроликов (Александров и др., 1997) и крыс (Gavrilov et al., 1998), актов ухода за новорожденными ягнятами у овец (Kendrick et al., 1992), актов реализации концепта «гнезда» (Lin., 2007) и мн. др.

Обнаружение нейронов, специфически активных в том или ином поведении, зависит от индивидуального опыта того организма, внутри которого регистрируется нейронная активность. Существуют данные об избирательной активации нейронов при предъявлении отдельным пациентам лиц знаменитостей, например, лица актрисы Дженнифер Энистон или Хэлли Берри (Quiroga et al., 2005). Причем активация нейрона не зависит от ракурса, при котором была снята актриса или каких-либо других параметров фотографий. Активация нейрона «Хэлли Берри» также была связана с предъявлением персонажа кошки, сыгранного Хэлли Берри, и даже при предъявлении надписи «Хэлли Берри» на экране (Quiroga et al., 2005). Это свидетельствует о том, что активность этого нейрона связана с абстрактным представлением (основанным на имеющемся индивидуальном опыте) об этой актрисе.

Интересно, что специфичность активации нейрона часто демонстрирует именно связь с субъективной схожестью. У одной

из пациенток был обнаружен нейрон, активирующийся при предъявлении изображения здания Сиднейского оперного театра. Однако этот же нейрон активировался и при появлении изображения Храма Лотоса, что позволило предположить, что пациентка принимает его за здание Сиднейской оперы, что и подтвердилось во время опроса этой пациентки (Quiroga et al., 2005).

Обнаруживаемые корреляции активности нейронов с текущим поведением организма, внутри которого они находятся, являются одним из самых поразительных явлений. Ведь нейрон не может ничего знать о Хэлли Берри или Дженнифер Энистон. Очевидно, что такой нейрон не один. Согласно приблизительной оценке, таких нейронов (имеющих сходную специфичность) должно быть около двух миллионов (Quiroga et al., 2008a).

Этот феномен поведенческой специализации нейронов является ключевым для понимания функционирования мозга, поскольку, с одной стороны, благодаря своей субъективности, позволяет оценить внутренний субъективный мир или психические процессы, такие, как «память», «восприятие», и др., а с другой стороны, является связанным с физиологическими и химическими процессами в нейронах. Такая «связка» была экспериментально продемонстрирована для нейронов прилежащего ядра у крыс, которые обучались самовведению кокаина посредством нажатия на педаль (Chang et al., 1998). В этих экспериментах было показано, что активации некоторых нейронов данной структуры, с одной стороны, связаны с текущим поведением животного (нарастание частоты активации происходит постепенно и непосредственно перед нажатием на педаль являются максимальными), а, с другой стороны, зависят от концентрации кокаина в его крови (введение кокаина резко снижает частоту активности данных нейронов). Аналогичные резкие снижения частоты активности нейронов прилежащего ядра были зарегистрированы и при получении пищи или воды животными (Carelli et al., 2000).

Таким образом, можно утверждать, что определенные молекулярные изменения в экстраклеточной среде нейрона могут приводить к снижению выраженности или подавлению активности нейрона. С другой стороны, подведение тех или иных молекул может приводить и к генерации потенциалов действия данным нейроном. Эффект влияния тех или иных молекул на мембрану нейрона может меняться с течением онтогенеза. Так, например, было показано, что активность рецепторов ГАМК на более ранней стадии развития нейронов базальных ганглий (а также кортикальных и гиппокампальных нейронов) приводит к деполяризации мембраны (т. е. боль-

шей вероятности активации нейрона), а позднее к гиперполяризации или подавлению активности (см., например: Arama et al., 2015).

Было показано на отдельных изолированных нейронах, что наличие эндогенного глутамата влияет на дифференцировку незрелых гиппокампальных нейронов и способствует формированию их определенного белкового фенотипа еще до формирования синаптических контактов с другими клетками (Pieraut et al., 2007). Причем необходимым условием формирования такого фенотипа является возможность спонтанной генерации потенциалов действия, что было продемонстрировано на отдельно живущих нейронах, т. е. нейрон в полном одиночестве генерирует потенциалы действия, выделяет в экстраклеточное пространство глутамат, который связывается с NMDA и AMPA рецепторами на его собственной мембране, и постепенно формирует специфический белковый фенотип или определенные последовательности внутриклеточных метаболических событий.

Таким образом, накопленные в литературе данные показывают, что активность нейрона зависит от того «химического супа», который окружает его мембрану (Виноградова, 2000). И только некоторые (возможно, неожиданные) химические взаимодействия между «ингредиентами окружающего супа» и «ингредиентами нейрона» приводят к таким химическим взаимодействиям и событиям на мембране, которые принято называть генерацией потенциалов действия.

Единственное предназначение нейрона, как и других клеток, – это осуществление определенных последовательностей химических взаимодействий, сформированных или отобранных в филогенезе и онтогенезе. И, таким образом, активность нейрона детерминируется внутренними процессами (или невозможностью их осуществления), и в этом смысле они должны рассматриваться не как пассивные передатчики, а как активные одноклеточные организмы, возможно, ищущие удовлетворения своих метаболических потребностей (Александров, 2004).

Однако чаще нейрон воспринимается как передатчик возбуждения или передатчик «собранной и обработанной информации». И это представление сродни представлению о мозге, непрерывно перерабатывающем информацию. Большая часть современных представлений о функционировании мозга включает положение о поступающей в нас (в мозг) информации как о начальном звене любых описываемых процессов. Хотя, если довести эту «бадейную теорию» до логического предела, то она кажется комичной: «Наше сознание – это бадья... и в эту бадью через наши органы чувств...

проникает материал, который в ней собирается и переваривается» (Поппер, 2002, с. 67). Критикуя такое представление, Поппер утверждает, что «нет таких органов чувств, в которые не были бы генетически встроены определенные предвосхищающие теории» (Поппер, 2002, с. 76). Мы различаем не физические стимулы вокруг нас, а эффордансы – значимые возможности соотношений со средой, и воспринимать внешний мир мы можем лишь в той мере, в какой нам известно, что должно быть воспринято (Gibson, 1979/1986). Набор таких возможностей может быть описан и как Umwelt Я. фон Иккюля (von Uexkull, 1934/1992). Возвращаясь к нейрону необходимо сказать, что и нейрон может воспринять только те химические взаимодействия, к которым он «подготовился» с течением филогенеза и онтогенеза, например, за счет имеющихся рецепторов. А еще вернее, что нейрон – это определенная последовательность некоторых химических состояний, приобретенная в филогенезе и онтогенезе (так же как и мы представляем собой определенную последовательность активностей наших клеток, приобретенную таким же способом). За счет определенных генетических особенностей организма его клетки не могут осуществлять весь спектр возможных взаимодействий, поэтому и наблюдаются связи между геномом организмов и их поведенческими особенностями (см., например: Полетаева, Зорина, 2014). Наличие определенных генетических особенностей позволяет осуществлять с большей вероятностью лишь некоторые из возможных клеточных взаимодействий (в частности, между нейронами), что приводит к большей вероятности формирования определенных нейронных групп, лежащих в основе формирования определенного опыта и его дальнейшей дифференциации.

ГЛАВА 2

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ АКТИВНОСТИ МОЗГА В ПОВЕДЕНИИ

Под активностью часто понимаются самые разные процессы в организмах и клетках, их составляющих. Все эти процессы не прекращаются ни на секунду. Пока мы живы, мы активны. Однако внутри каждой клетки процессы могут сменять друг друга. Активность какого-либо гена может снизиться, т. е. каких-то белков, продуктов его экспрессии, становится меньше. Одновременно активность других генов может возрасти. Можно говорить об активности белков, активности гормонов, активности лейкоцитов, активности кровотока и др. Колебания заряда на мембране любой клетки происходят тоже непрерывно. Однако для психофизиологии принципиальной становится регистрация такой активности нейрона, которая заключается в генерации потенциалов действия, поскольку именно эти события оказываются специфическими для выполнения какого-либо поведения организма. Причем нас должны интересовать не один-два нейрона, а пространственно-временные паттерны распределенных популяций нейронов (рисунок 2).

На данный момент существует некоторое количество методов, которые могут лечь в основу поисков принципов функционирова-

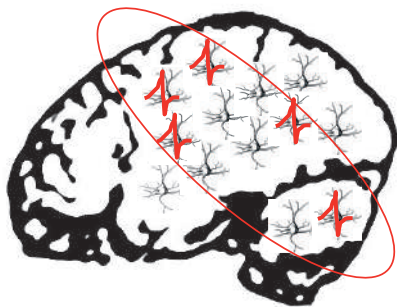


Рис. 2. Синхронная активация нейронной группы в момент времени t_1

ния мозга. Так же как и все методы нейронаук, они могут быть разделены на три группы: (1) корреляционные методы (регистрация активности клеток мозга и сопоставление с текущим поведением), (2) методы стимуляции (использование приемов, вызывающих активность клеток мозга), и (3) методы элиминации или временного подавления активности клеток мозга. Во всех этих случаях методы позволяют иметь дело либо с активностью целого мозга (общемозговые методы), либо с его отдельными крупными участками, либо с активностью отдельных клеток: нейронов или глии (методы клеточного уровня).

К корреляционным методам клеточного уровня может быть отнесена регистрация электрической активности отдельного нейрона одним микроэлектродом. Такая регистрация проводится с помощью металлических или стеклянных (наполненных проводящей жидкостью) электродов, вводимых в мозг человека или животного. Пионерскими работами в этом направлении стали исследования активности отдельных нейронов у наркотизированных (Kuffler, 1953) и ненаркотизированных, но фиксированных животных (Strumwasser, 1958). Так, в соматосенсорной коре кошек удалось обнаружить нейроны, активность которых была связана с прикосновениями к коже или шерсти животного (Mountcastle, 1957), а в первичной зрительной коре обнаруживались нейроны, активность которых возникала при проецировании на сетчатку диффузного света, пятен света или полосок света,двигающихся в разных направлениях (Hubel, 1959; Hubel, Wiesel, 1959).

Человеческий мозг, так же как и мозг животных, не содержит болевых рецепторов. Это дало возможность исследователям изучать мозг пациентов, находящихся в сознании, с помощью таких инвазивных методов имплантации микроэлектродов. Регистрация нейронной активности у пациентов на операционном столе позволила выявить нейроны, связанные с определенными словами. Так, например, был найден нейрон, который активировался только при прослушивании слова «luck» (удача) (Heit et al., 1988). Ограниченная в пространстве «чувствительность» электрода к электрическим сигналам позволяет регистрировать отдельные потенциалы действий одной-двух клеток на протяжении довольно долгого времени и сопоставлять активации с поведением организма. В некоторых случаях продолжительность регистрации активности отдельного нейрона, может продолжаться в течение месяцев (Thompson, Best, 1990; McMahon et al., 2014). В течение всего этого периода времени специализация зарегистрированного нейрона относительно определенного места в радиальном

6-рукавном лабиринте оставалась неизменной, т. е. изо дня в день при выполнении пищедобывательного навыка в этом лабиринте данный нейрон активировался в одном из рукавов лабиринта.

У этого метода есть такие преимущества, как возможность регистрировать активность отдельного нейрона в динамике (в режиме реального времени) в течение длительных периодов (в случае хронической регистрации), что позволяет выявлять специфичность активности по отношению к каким-либо отрезкам поведения. Такой метод позволяет сопоставлять нейронную активность не только с поведением организма, но и с долговременными изменениями поведения организма. Однако этот метод относится к группе инвазивных методов и не может быть применен на человеке без медицинских показаний (таким показанием может быть, например, установление точного локуса генерации эпилептической активности в мозге). С точки зрения поиска физиологических оснований психической деятельности этот метод неудобен тем, что позволяет регистрировать только одну-две клетки одновременно, что, учитывая огромное число нейронов в головном мозге, не дает возможности судить о сложных взаимоотношениях между активностью многих клеток.

В настоящее время фокус исследований поведенческой нейронауки смещается в сторону регистрации больших нейронных популяций (Nicoletis et al., 1997a). По сравнению с вышеописанным методом метод мультieleктродной хронической регистрации позволяет регистрировать гораздо большее число нейронов в процессе поведения, а главное – при хронической регистрации, при изменениях поведения. Так, например, за одну сессию с помощью 704 электродов было зарегистрировано 247 нейронов, расположенных в разных областях коры головного мозга макаки, причем даже спустя 18 месяцев после имплантации удалось одновременно выделить потенциалы действия 58 нейронов (Nicoletis et al., 2003). Возможность одновременной регистрации и анализа активности больших популяций нейронов открывает доступ к установлению закономерностей формирования пространственно-временных паттернов активности, лежащих в основе функционирования организмов. В любой момент времени не один нейрон мозга демонстрирует специфичность своей активности по отношению к выполняемому поведению. Активность именно распределенных скоординированных нейронных популяций оказалась связана с предъявлением разных запахов саранче (Laurent, 1996; MacLeod, Laurent, 1996; Wehr, Laurent, 1996); выполнением задачи отсроченного выбора по несхожести с образцом у крыс (Deadwyler et al., 1996); с планированием действий (Pastalkova et al., 2008). Было

также установлено, что чем больше число анализируемых нейронов вентрального заднемедиального ядра таламуса крысы, тем точнее может быть установлена (на основании нейронной активности), например, локализация тактильного контакта с этим животным (Nicolelis et al., 1997b). Анализ активности больших нейронных популяций показывает, что есть принципиальная возможность осуществлять предсказания последующих состояний активности мозга и поведения, а также использовать паттерны активности для управления внешними устройствами (Wessberg et al., 2000).

Данные, демонстрирующие возможность предсказывать траекторию движения руки по паттернам нейронной активности больших популяций (Georgopolous et al., 1986), легли в основу создания мозго-компьютерного интерфейса, управляющего искусственной рукой посредством активации определенной популяции нейронов нескольких областей фронтальной и теменной коры обезьяны (Carmena et al., 2003). Поскольку была показана принципиальная и стабильная возможность управления активностью собственных нейронов для человека, при наличии обратной связи (Kennedy, Vaka, 1998), данный метод достаточно широко используется для парализованных пациентов, получивших возможность после имплантации электродов в мозг, общаться с внешним миром посредством компьютера, управляя курсором на экране с помощью активации своих нейронов (Hochberg et al., 2006; Hochberg, Donoghue, 2006).

В настоящее время появилась возможность регистрировать активность нейронных групп с помощью красителей, чувствительных к изменению мембранного потенциала (Grinvald, Hildesheim, 2004), или с помощью кальций-чувствительных красителей (Garaschuk et al., 2006). И в первом, и во втором случае регистрация таких клеточных событий может проводиться без введения красителей, на трансгенных животных, у которых экспрессируются флуоресцентные белки-маркеры либо «маркирующие» изменения мембранного потенциала (Akemann et al., 2012), либо чувствительные к «вбросу» кальция в цитоплазму клетки (Grienberger, Konnerth, 2012). Важно, что удалось показать, что, например, кальциевые события, регистрируемые в нейроне, коррелируют с генерацией потенциалов действия (Sasaki et al., 2008), хотя эта связь не всегда может быть однозначной. Поведенческая специализация нейронов также может быть установлена с использованием регистрации кальциевых сигналов: например, у мышей была показана кальциевая активность нейронов, специфически связанная с прохождением определенных мест виртуального лабиринта (Dombeck et al., 2010).

Однако с позиции поиска закономерностей активности целого мозга ни методы регистрации ионных событий в клетках, ни метод хронической мультиэлектродной регистрации не являются идеальными, поскольку не дают возможности оценить активации всех нейронов. Вклад нескольких сотен нейронов в активность мозга несопоставим с вкладом всех незарегистрированных.

Для получения информации об общей активации всех нейронов головного мозга вместо методов регистрации электрической активности могут быть использованы методы регистрации метаболической активности нейронов. Так, например, было показано, что области мозга, содержащие большое число нейронов с увеличенной частотой активности, также содержат большое число нейронов, экспрессирующих ко-активатор транскрипционных процессов PGC-1 α (Vlamings et al., 2012). В качестве метаболических маркеров повышенной электрической активности нейронов могут также использоваться таллий (Macharadze et al., 2012), дезоксиглюкоза (McCasland, 1996) или цитохромоксидаза (Poremba et al., 1998). Однако такие методы требуют накопления в нейронах метки, идентифицирующей те клетки, которые были наиболее активны, и для визуализации метки необходимо проведение определенных процедур со срезами мозга животного. Таким образом, несмотря на то, что весь мозг может быть прокартирован на предмет выявления наиболее активно участвовавших в поведении нейронов, нет возможности проследить генерацию потенциалов действия во временной динамике и связь генерации потенциалов действия с определенным поведением. После картирования видна лишь конечная картина распределения накопленной метаболической метки за какой-то предшествующий период времени. Таким образом, полностью теряется какая-либо динамика во времени, необходимая для установления закономерностей тех или иных пространственно-временных паттернов активаций нейронов, лежащих в основе функционирования мозга.

В то же время существуют методы регистрации активности общемозгового уровня (осуществляющие мониторинг по всему мозгу), также регистрирующие метаболические показатели, но не на реальных, а на «виртуальных срезах» мозга, однако такая регистрация осуществляется с достаточно низким временным разрешением (подробнее, временные и пространственные разрешения методов см., например: Churchland, Sejnowski, 1988; Sejnowski et al., 2014). К таким неинвазивным методам общемозгового уровня относится, например, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая использует радионуклиды для регистрации метаболической активности мозга

(Kandel et al., 2000). В кровь испытуемого или животного вводятся биологически активные соединения меченные радиоизотопами, например, глюкоза. Там в мозге, где нейроны наиболее активны и, следовательно, больше потребление глюкозы, происходит излучение позитронов, детектируемое специальной камерой. Это дает возможность наблюдать зоны большей и меньшей активности нейронов головного мозга, однако временное разрешение составляет несколько минут, а пространственное – несколько миллиметров. Кроме того, повышенное потребление глюкозы в определенных локусах мозга не напрямую отражает электрическую активность нейронов, поскольку в основном в процессы метаболизма глюкозы вовлечены глиальные клетки (Sestini, 2007; Figley, Stroman, 2011). Таким образом могут быть установлены некоторые различия в активации мозга в неких двух различных ситуациях: например, при прослушивании рассказов на родном и на иностранном языке (Perani et al., 1996); при оценке лиц с направленным и не направленным на испытуемого взглядом (Wicker et al., 1998); при наблюдении за случайно двигающимися и «взаимодействующими» друг с другом геометрическими фигурами (Castelli et al., 2000).

Еще один пример неинвазивного метода, используемого для установления закономерностей функционирования мозга, – функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), которая обладает лучшим пространственным разрешением, зависящим от мощности создаваемого магнитного поля. Метод основан на возможности детектировать изменения кровотока (в частности, уровня кислорода), предположительно связанные с электрической активностью нейронов мозга (Kandel et al., 2000). Однако необходимо учесть, что изменения кровотока не напрямую отражают процессы генерации потенциалов действия нейронами, что было показано при одновременной регистрации уровня кислорода в кровотоке с помощью фМРТ и электрической активности нейронов в зрительной коре анестезированных обезьян (Logothetis et al., 2001). В работах этой лаборатории было показано, что сигнал фМРТ лучше коррелирует с возникновением экстраклеточных локальных полевых потенциалов (local field potentials, LFPs), а не с возникновением потенциалов действия (Logothetis, 2003). Необходимо отметить, что вклад в локальный полевой потенциал вносится любыми возбудимыми мембранами, как мембранами дендритов и аксонов, так и мембранами тел нейронов и глии (Buzsaki et al., 2012). Выводы относительно связи сигнала фМРТ с возникновением локальных полевых потенциалов мозга были, в свою очередь, также подвергнуты сомнению, поскольку

коэффициент корреляции между сигналом фМРТ и возникновением мультинейронных потенциалов действия оказался равен 0,445, а между сигналом фМРТ и ЛПП – лишь 0,521 (Raichle, Mintun, 2006). Тем не менее данный метод часто используется для сопоставления активности мозга при выполнении нескольких различных задач, например, при выполнении манипуляций рукой или при наблюдении за таким выполнением (Press et al., 2012), при простом чтении предложений и понимании смысла текста (Keller et al., 2001), при распознавании и идентификации лиц (Nestor et al., 2008).

Кроме уже упомянутых недостатков, касающихся временного и пространственного разрешения, неинвазивные методы картирования мозга типа фМРТ и ПЭТ имеют еще ряд проблем, связанных с обработкой и интерпретацией получаемых «сырых» данных. Во-первых, для поиска специфичности в активации мозга используется принцип порогового значения. Суммарная активация нейронов той или иной зоны мозга не учитывается, если не достигает порогового значения. Однако при выполнении любой задачи активируется весь мозг (но не все клетки, его составляющие), и даже «слабо активирующиеся» в нашем понимании «зоны» могут иметь значение. Во-вторых, при анализе данных, полученных с помощью методов ПЭТ и фМРТ, используется принцип вычитания оцифрованных изображений мозговой активности контрольного состояния (предполагаемая базовая активность) из той активности, которая наблюдается в состоянии, которое интересует исследователей. Например, если мы хотим узнать, как ведет себя наш мозг при опознании слона, то мы будем предъявлять испытуемому изображение слона, а как контрольное опознание может фигурировать предъявление простой точки на экране. Однако является ли восприятие точки контрольным по отношению к слону или лучше использовать предъявление квадрата или тигра? Можно думать, что восприятие и квадрата, и точки являют самостоятельными задачами со своими собственными особенностями, которые не позволяют использовать их как простое контрольное состояние. И, наконец, иллюстрация мозговой активности при выполнении какой-либо задачи должна проводиться с некоторым количеством испытуемых, и рисунок в гипотетической статье «Мозговые механизмы опознания слона» будет являться усредненным по всем предъявлениям и всем испытуемым. Это означает, что именно такой активации мозга не было ни у одного испытуемого ни одного раза при предъявлении слона. Распределение пиковой активности по «зонам» мозга существенно варьирует от предъявления к предъявлению у каждого испытуемого

го (McGonigle et al., 2000). Необходимо также заметить, что стандартное использование методов статистической обработки сырых данных фМРТ приводит к тому, что активность определенных зон мозга можно обнаружить у мертвого лосося при показе ему фотографий людей в различных социальных ситуациях (Bennett et al., 2010). В настоящее время проблемам анализа данных, получаемых с помощью общемозговых методов картирования активности, уделяется все большее внимание (McGonigle, 2012).

Некоторые методы общемозгового уровня анализа активности мозга обладают миллисекундным временным разрешением, позволяющим регистрировать реальную временную динамику активности всего мозга. К таким методам относятся электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ). Метод ЭЭГ заключается в регистрации суммарной электрической активности, складывающейся из мембранных потенциалов отдельных клеток, находящихся во множестве под электродом (Buzsaki et al., 2012). В соответствии со стандартными схемами электроды равномерно размещаются на поверхности головы испытуемого, что позволяет делать заключения о разности потенциалов между электродами (или между референтным и активным электродом) и, следовательно, о большей или меньшей активности «зоны» мозга, состоящей из миллионов клеток. При усреднении нескольких измерений ЭЭГ в сходных условиях эксперимента и при сопоставлении усредненной активности мозга с поведением выявляются так называемые связанные с событиями потенциалы. Использование регистрации связанных с событиями потенциалов позволяет выявлять изменяющуюся в связи с поведением активность мозга в определенных «зонах». Таким образом, например, могут выявляться различия в активности мозга в связи с появлением ожидаемой или неожиданной ситуации (Polich, 2007).

Метод МЭГ основан на возможности измерять небольшие магнитные поля, возникающие вне мозга, но отражающие активность клеток мозга (Hamalainen, 1992). В то время как метод ЭЭГ имеет очень слабое пространственное разрешение (несколько сантиметров), пространственное разрешение МЭГ может составлять менее одного сантиметра (Barnes et al., 2004). С помощью этих двух методов (ЭЭГ и МЭГ) есть возможность получать данные о скоординированной активности многих областей мозга на определенных частотах (Pulvermuller et al., 1997; Srinivasan et al., 2006), что важно для поиска распределенных пространственно-временных паттернов активности нейронных популяций. Однако принципиальная недо-

стижимость клеточного уровня для этих методов является их существенным недостатком.

В настоящее время все большее распространение получает альтернативная обработка сырых данных фМРТ или ПЭТ. Такая обработка не требует «выброса» тех мест активаций, которые не продемонстрировали достаточных изменений активности по сравнению с контрольным состоянием. Наоборот, учет разнообразных (в том числе и достаточно малых) уровней активаций каждого вокселя (трехмерного пикселя или «кубика») мозга позволило бы говорить о достаточно информативных пространственно-временных паттернах активности мозга в тех или иных задачах. Использование такого подхода приводит к возможности «считывания содержания сознания», например, во время просмотра тех или иных объектов или воображения каких-либо объектов (Tong, Pratte, 2012). Использование мультивоксельных данных, собранных со всего мозга человека, позволяет различать активность мозга в условиях просмотра реальных автобиографических событий (записанных ранее) и в условиях просмотра событий, которые реально не происходили (Rissman et al., 2016). Аналогичным образом можно оценивать пространственно-временные паттерны активности мозга по ЭЭГ, анализируя паттерны различных частот, регистрируемые под тем или иным электродом в тот или иной момент времени. Подобный анализ приводит к возможности определения того, какую именно задачу решает испытуемый в данный момент, например, пространственную или вербальную (Иваницкий, 1997).

Если активность (генерация потенциала действия) отдельных клеток связана с каким-либо поведением, то, заставляя эти клетки генерировать потенциалы действия, можно вызвать нужное поведение. Эксперименты со стимуляцией нейронной активности имеют долгую историю. Так, например, было показано, что электрическая стимуляция различных точек моторной коры павиана приводит к различным движениям конечностей, лицевым движениям или движениям тела (Brown, Sherrington, 1911). Аналогичные данные были получены при стимуляции электродами сенсомоторной коры человека (Rasmussen, Penfield, 1947). В то же время при использовании такой стимуляции обнаруживалась разного рода нестабильность вызываемых мышечных ответов: стимуляция одной и той же точки могла как приводить к движению, так и не приводить; повторная стимуляция через короткое время после первой неуспешной стимуляции могла приводить к появлению движения, но не всегда, и пр. (Penfield, Welch, 1949). Вероятно, такая нестабиль-

ность связана с количеством одновременно стимулируемых клеток. При использовании более локальной стимуляции мозга можно продемонстрировать, что вызванная генерация потенциалов действия у нейронов «копания» приводит к тому, что животное начинает копать и прекращает копать после прекращения стимуляции (Lammers et al., 1987). В задаче отсроченного выбора по несходству с образцом у крыс было показано, что стимуляция нейронов гиппокампальной области CA1 (определенным пространственно-временным паттерном, основанным на активности нейронов CA3) приводит к существенному улучшению параметров выполнения задачи (Hampson et al., 2012). Также было установлено, что продолжительная стимуляция приводит к более сложным, последовательно разворачивающимся моторным паттернам (Graziano et al., 2002).

В то же время было продемонстрировано, что стимуляция определенных нейронов может изменять восприятие. Так, например, было показано, что стимуляция нейронов, специфически активирующихся при предъявлении лиц обезьянам, приводит к большей вероятности опознавания ими «зашумленных» изображений лиц (Afray et al., 2006). Вызванная активация даже только одного нейрона может приводить к поведенческим изменениям, что было показано в экспериментах с наностимуляцией отдельных нейронов в бочонковой области соматосенсорной коры крыс (Houweling, Brecht, 2008; Houweling et al., 2010). То, что стимуляция отдельных нейронов приводит к «осмысленному» и стабильному поведению, свидетельствует в пользу того, что нейрон имеет относительно стабильные характеристики: поведенческую специализацию и системную специализацию, т. е. относительно стабильный состав связанных с ним клеток, специфически активирующихся в каком-либо поведении. Если бы нейрон не обладал такой характеристикой, а, наоборот, активировался бы с бесконечным набором других нейронов во всех видах поведения, то мы не наблюдали бы тех эффектов при стимуляции отдельных нейронов, которые мы наблюдаем.

В настоящее время вместо подведения электрического тока для стимуляции нейронной активности часто используется оптогенетический метод, заключающийся в создании трансгенных животных, у которых можно помечать нейроны, которые нас интересуют, специальными мембранными каналами, меняющими свою активность при попадании на них света, и направленно активировать (или ингибировать) светом нужные нейроны в нужное время (Fenno et al., 2011). Так, например, было продемонстрировано, что можно пометить нейроны зубчатой фасции гиппокампа мышей (активность

которых специфически связана с обстановкой экспериментальной клетки, где производилось электрокожное раздражение), а затем стимулировать эти нейроны светом в другой экспериментальной клетке, и это будет приводить к выраженному проявлению страха у животных (Garner et al., 2012; Liu et al., 2012).

У человека чаще проводятся эксперименты с менее локальной стимуляцией, в которых активации подвергаются достаточно обширные зоны мозга. Это делается при помощи неинвазивных методов транскраниальной магнитной стимуляции и стимуляции постоянным током (Dayan et al., 2013). С помощью метода транскраниальной магнитной стимуляции было, например, обнаружено, что стимуляция левой дорзо-латеральной префронтальной коры приводит к улучшению выполнения задач с эффектом Струпа, в которых цвет слова не совпадает с написанным названием цвета (Vanderhasselt et al., 2006). Данные, получаемые с использованием метода транскраниальной магнитной стимуляции в когнитивных задачах, могут как демонстрировать его эффективность (Kuo, Nitsche, 2012), так и выглядеть противоречивыми (Guse et al., 2010).

Если активность (генерация потенциала действия) отдельных клеток связана с каким-либо поведением, то, блокируя для этих клеток возможность генерации потенциалов действия, можно блокировать данное поведение. Так, например, было показано, что введение лидокаина в области гиппокампа приводит к снижению выраженности приобретенного поведения замирания в модели условно-рефлекторного страха у мышей (например: Daumas et al., 2005). Временная инактивация нейронной активности также может достигаться посредством создания трансгенных животных, специфические нейроны которых могут быть чувствительны к введению синтетического лиганда CNO, что приводит к пролонгированной гиперполяризации этих клеток (Hsiang et al., 2014). В настоящее время можно сказать, что методы «точечной» временной инактивации спайковой активности нейронов заменяют традиционные методы локальных разрушений определенных зон мозга, с помощью которых многократно было показано, что достаточно большая потеря нейронов, находящихся в той или иной области, может приводить к нарушениям поведения (см., например: Lashley, 1931). Часто данные, полученные с помощью методов химического, электролитического или термокоагуляционного разрушения клеток мозга, демонстрируют самые разные эффекты на поведение животных. Так, например, было показано, что разрушение теменной ассоциативной коры 1) либо не приводит к нарушениям навигации в задаче

водного лабиринта Морриса (Save, Poucet, 2000), 2) либо приводит к слабо выраженным нарушениям пространственного поведения (Save, Moghaddam, 1996), 3) либо приводит к сильно выраженным нарушениям этого поведения (Hoh et al., 2003). Синдромный анализ большого количества клинических данных при локальных поражениях мозга пациентов указывал на то, что сложная психическая деятельность нарушается по-разному в зависимости от того, какая «зона» мозга поражена (Лурия, 1973). Однако, поскольку любые виды деятельности организмов, в том числе и когнитивный, обеспечиваются активностью распределенных нейронных групп, то получаемые данные могут свидетельствовать не в пользу того, что локализована какая-либо функция, а в пользу того, что при повреждении определенных зон мозга повреждаются в большом количестве отростки нейронов, что приводит к отсутствию необходимых координаций нейронных групп (Geschwind, 1965a; Geschwind, 1965b; Catani et al., 2012; Thiebaut de Schotten et al., 2015).

Наиболее точечного эффекта блокады активности определенных нейронов можно достигать с помощью методов оптогенетики, когда какие-либо нейронные группы маркируются такими мембранными каналами, освещение которых (светом с определенной длиной волны) приводит к гиперполяризации нейронов и снижению вероятности генерации потенциалов действия этими клетками. Таким способом было показано, что ингибирование активности нейронов инфраламбической коры приводит к нарушению приобретенного поведения в Т-образном лабиринте у крыс (Smith et al., 2012). Направленно активируя или блокируя активацию дофаминэргических нейронов среднего мозга, можно изменять у мышей поведенческие проявления депрессии, вызванной хроническим стрессом (Tye et al., 2013).

На мозг человека оказываются менее «точечные» виды воздействий. С использованием метода транскраниальной магнитной стимуляции, который при определенных частотах может служить как метод «временного повреждения» (Pasalar et al., 2010, p. 1784), было показано, что нарушение активности нейронов задней теменной коры ухудшает поведение в задаче, связанной с мультимодальной интеграцией (Pasalar et al., 2010).

Все существующие методы имеют большее или меньшее пространственное и временное разрешение. Однако в настоящий момент можно с определенностью сказать, что, если какой-либо метод позволяет регистрировать в реальном времени активность отдельных нейронов на клеточном уровне, то сразу же теряется возможность регистрировать все клетки мозга, а если метод позволяет регист-

рировать активность всего мозга, то клеточное разрешение метода становится недостижимым. В настоящее время развитие технологий регистрации активности мозга направлено на достижение возможности регистрации каждого потенциала действия каждого нейрона в каждой сети (Alivisatos et al., 2012). А изучение принципов активности мозга требует, кроме всего прочего, еще и проведения такой регистрации активности мозга у организмов, осуществляющих свободную деятельность. Пока такая регистрация была проведена с помощью визуализации генетически кодируемого кальциевого сенсора только у личинки рыбки Данио в обездвиженном состоянии (Ahrens et al., 2013).

Поскольку все существующие методы имеют те или иные недостатки, в настоящее время существенное значение приобретают комбинации вышеназванных методов: ЭЭГ-фМРТ (Plichta et al., 2013), оптогенетика-фМРТ (Lee, 2012), транскраниальная магнитная стимуляция и МЭГ (Schnitzler, Hirschmann, 2012) или ЭЭГ (Taylor, Thut, 2012).

Изучение функционирования мозга проводится и с помощью генетически модифицированных (с удалением или добавлением генов) животных. Такой метод позволяет изучить влияние того или иного гена на функционирование клеток мозга, что может проявляться на поведенческом уровне как отсутствие какого-либо поведения или его серьезные модификации. Так, например, животные с отсутствием гена транспортера серотонина демонстрируют депрессивное поведение (Dominguez-Lopez et al., 2012), а мыши с измененной экспрессией гена субъединицы NMDA-рецептора дольше помнят эпизоды социального взаимодействия (Jacobs, Tsien, 2012). Наблюдаемая связка ген – поведение опосредуется возможностью для нейрона (на основании его паттерна экспрессии генов и метаболического фенотипа) создавать необходимые контакты с другими нейронами и формировать те или иные нейронные группы, специфическая активность которых должна лежать в основе того или иного поведения.

Как бы стремительно и принципиально ни развивались современные методы исследования мозга, для понимания закономерностей активности мозга недостаточно только повышения точности измерения или разрешения. Необходимо развитие принципов теории активности мозга и понимание связи между внутренним субъективным миром организма и физиологическими процессами.

О том, что именно является составными элементами внутреннего, субъективного мира, существуют самые разные мнения (Александр

ров, Максимова, 1997). Описания внутренних структур психического «отражения» собственного опыта включают в себя субъективные образы и понятия (Брушлинский, 1994), психические первообразы или архетипы (Юнг, 1996), когнитивные карты (Толмен, 1980), ментальные репрезентации (Брушлинский, Сергиенко, 1998), антиципирующие или предвосхищающие схемы (Найссер, 1981), внутренние планы действий (Гальперин, 1985), новые системы понятий (Давыдов, 1972). Однако то, что интроспективная психология, психоанализ, бихевиоризм, когнитивная психология и т. д. описывают субъективную реальность в различных терминах, связано с тем, что в каждой из психологий используются разные критерии для выделения элементов субъективного мира.

Если принять, что субъективный мир связан с активностью нейронных групп (о чем свидетельствуют эксперименты и с регистрацией, и со стимуляцией, и с элиминацией активности нейронов), то возникает возможность познания этого мира посредством изучения активности клеток, составляющих мозг. «Родство психических явлений с так называемыми нервными процессами» (Сеченов, 1873/1947, с. 228) признается уже давно. Научная разработка понятий возбуждения нервных центров, сохранения следов такого возбуждения и сочетания этих следов со следами прошлых возбуждений (Бехтерев, 1907/1997) была в ряду первых экспериментальных попыток изучения структурной и функциональной локализации элементов психики. Согласно этим представлениям, корковому центру зрения, например, приписывается функция развития зрительных впечатлений (там же).

Для структурно-функционального подхода, кроме сложности определения структуры, характерна еще и сложность определения функции. Под функцией, как правило, может пониматься все что угодно (Швырков, 1995). На френологических картах можно было найти структуры, отвечающие и за умелость, и за домашние инстинкты, и за остроумие. На современных картах обнаруживаются места (теперь без обозначения точных границ), отвечающие за приятное прикосновение или за точные математические вычисления (Nichols, Newsome, 1999).

В противоположность структурно-функциональному подходу, научно обоснованному в начале XX в. В. М. Бехтеревым (1907/1997), существовал подход, утверждающий эквипотенциальность мозговых структур. В своих экспериментах Лэшли, основоположник такой точки зрения, удалял различные участки коры животных и анализировал, к выпадению какой функции это приводит. Ока-

залось, что большее значение имеет количество удаленного, чем то, из какого места удалено (Lashley, 1931).

Сложность поиска отдельных функций связана еще и с тем, что при ближайшем рассмотрении функции оказываются перекрывающимися, сложно выделяемыми или несуществующими. Одна молодая женщина, вошедшая в историю интересных клинических случаев под инициалами DF (Rozenzweig et al., 2005), однажды случайно отравилась угарным газом. После того как она пришла в сознание, казалось, что основные функции организма не повреждены. Женщина отвечала на вопросы врача, могла двигать руками и ногами, ощущала прикосновения к коже, но что-то случилось с ее зрением. Она потеряла способность различать лица людей, даже лицо собственного мужа, и называть объекты, показываемые ей. Когда ей показывали фонарь, она могла только сказать, что это что-то сделанное из алюминия и красного пластика. Но когда ее просили взять фонарь, не называя, что это фонарь, она держала его так, как обычно держат фонари. Во время другого эксперимента ей показывали пластиковую панель с щелью, в которую можно опускать диски, и просили назвать, как расположена щель: вертикально, горизонтально или по диагонали. Она не могла ответить на этот вопрос. Но когда ее просили опустить диск сквозь эту щель, она разворачивала этот диск именно так, как это было необходимо для прохождения диска через щель (Goodale et al., 1991). Эта женщина видела или нет? Она видела, но не понимала? Она понимала, но не осознавала? Осознавала и не могла декларировать, что понимает? Все эти концепции функций имеют перекрывающееся значение, их трудно отделить друг от друга. Однако они обладают некой общностью. Невозможно просто осознавать или просто думать. Можно осознавать что-то или думать о чем-то. Во всех случаях есть предмет осознания или размышлений. У осознания или воображения всегда есть содержание. И в любом случае это всегда «воспроизведение» имеющегося субъективного опыта.

В книге «Ритмы мозга» Дж. Бужаки (Buzsaki, 2006) отмечает, что часто нейронаука пытается найти в мозге какие-то психологические конструкты, как будто их существование уже доказано психологами. Тем не менее, во многих статьях существование таких конструктов принимается как очевидное. Например, префронтальная кора вовлечена в «принятие решений» и «оценку рисков и суждений» (Pava, Woodward, 2014). А с помощью современных методов (позитронно-эмиссионной томографии или функциональной магнитно-резонансной томографии) «подтверждается», что, напри-

мер, «поддерживаемое внимание» локализовано в префронтальных и предмененных областях правого полушария (Pardo et al., 1991), а «эмоция романтической любви» в передней цингулярной коре, хвостом ядра и некоторых других структурах (Bartels, Zeki, 2000).

Структурно-функциональный подход продолжает оставаться самым применяемым к описанию принципов функционирования мозга. Особенно это касается широко распространенного представления о разделении сенсорных и двигательных процессов.

Кажется, что любые процессы в мозге начинаются только с получения какой-либо информации. Мы как бы сначала получаем информацию извне, а затем на основании ее обработки совершаем действие. Экспериментальные предпосылки, подкрепляющие такие представления, были получены еще Пенфильдом. Во время операций на пациентах он стимулировал различные части коры и обнаружил, что стимуляция одних участков приводит к движению определенных частей тела, а других – к возникновению ощущений (Penfield, Boldrey, 1937). Похожие эффекты наблюдались и у животных (Lashley, 1921).

Однако представление о восприятии, существующем самостоятельно, вызывает ряд трудностей. Одна из этих трудностей (иллюзия существования гомункулуса) была остроумно описана Фрэнсисом Криком в его статье «Мысли о мозге» (1984): «Недавно я пытался разъяснить одной умной женщине проблему, которая состоит в том, как понять, что мы вообще воспринимаем что бы то ни было, но мне это никак не удавалось. Она не могла понять, в чем тут проблема. Наконец, в отчаянии я спросил ее, как она сама считает, каким образом она видит мир. Женщина ответила, что, вероятно, где-то в голове у нее есть что-то вроде маленького телевизора. „А кто же в таком случае, – спросил я, – смотрит на экран?“ Тут она сразу же поняла, в чем проблема» (Крик, 1984, с. 266). Представление о передаче информации неизбежно упирается в проблему того, кто или что воспринимает эту информацию внутри нас, поскольку понятие передачи информации (Shannon, 1948) не имеет смысла без реципиента этой информации. И это не единственная проблема такого представления о работе мозга. Еще одна проблема – связывание элементарных признаков в единое целое или реконструирование целостной картины. Учебники по физиологии сенсорных систем признают, что «нам не известно, как мозг реконструирует сцену». Однако мозг не реконструирует сцену, поскольку маленького телевизора, на котором ее можно было бы реконструировать, там нет.

Еще одной проблемой структурно-функционального подхода является то, что какая-либо «функция» (в том числе и «зрительное

восприятие») может быть найдена не только в своем «функциональном» центре, один «функциональный центр» содержит разные «функции» (Александров, 1989; Швырков, 1995). Например, было показано, что у собак нарушается зрение при удалении моторной коры (Беритов, 1963; Иоффе, 1975). А в моторной коре обезьян обнаруживаются нейроны, активные при восприятии определенных зрительных и слуховых сигналов, сигнализирующих о выполнении другими особями знакомых действий (Fadiga et al., 2000). В слуховой коре также зарегистрированы нейроны, активность которых связана с нехарактерными для нее функциями (Brosch et al., 2005). Обезьян обучали детектировать нисходящие и восходящие последовательности звуков, причем последовательность событий в задаче была достаточно сложной. Сначала загоралась лампочка, сигнализирующая о начале очередной попытки, после этого обезьяна должна была взяться за рычаг, затем начиналась последовательность звуков, после окончания которой обезьяна должна была отпустить рычаг. При регистрации нейронов в слуховой коре обнаружилось, что активность нейронов слуховой коры связана со всеми этими этапами поведения животного. Были найдены нейроны слуховой коры, активность которых коррелировала со световым сигналом, с прикосновением руки обезьяны к рычагу, с началом последовательности звуков и с отпусканьем рычага (Brosch et al., 2005).

Отсутствие какой-либо «функции» не означает прекращения активности соответствующего ей центра. Активность слуховых зон коры наблюдается, например, у глухих людей, причем реорганизация активности этих областей зависит от опыта использования языка глухонемых (Bavelier et al., 2001). В экспериментах на животных было продемонстрировано, что пищевое инструментальное поведение сопровождается активностью нейронов зрительной коры даже в том случае, если глаза животных закрыты светонепроницаемыми колпачками, хотя состав нейронов во втором случае может несколько отличаться (Александров, Александров, 1981). Также была продемонстрирована активность нейронов обонятельных луковиц кроликов в условиях, исключающих прохождение воздуха через нос (Карпов, Горкин, 1986).

Современной тенденцией можно считать отказ от попыток приписать все известные (все придуманные) функции всем известным (всем придуманным) структурам. В настоящее время акценты смещены в сторону активности отдельных нейронов, составляющих любую структуру, поскольку в любой момент времени в любой структуре можно обнаружить по-разному работающие нейроны. Однако

проблема функции остается. Часто происходит, что функции приписываются не структурам, а нейронам. Хотя и нейрон на самом деле ничего не знает о функциях. Он просто живет. Его жизнь – это последовательность химических превращений. Он не может «анализировать изображение» или «кодировать концепт». Можно часто слышать обвинения в антропоморфизме по отношению к животным, однако ученые скорее подвержены антропоморфизму по отношению к мозгу, структуре или отдельному нейрону, у которых, вообще-то говоря, не может быть *функции* в этом смысле.

Описания поведенческих специализаций нейронов весьма разнообразны. Настолько же, насколько разнообразны описания специализаций зон мозга. У обезьян были найдены нейроны, связанные с намерением совершить действие или определенную последовательность действий (Shima, Tanji, 1998; Shima, Tanji, 2000). У обезьян (Brown et al., 1987; Wilson, Rolls, 1993; Xiang, Brown, 1998) и у крыс (Zhu, Brown, 1995; Zhu et al., 1995a) были описаны нейроны, активные при новизне предъявляемых зрительных объектов. Также у обезьян были найдены нейроны, активные только при предъявлении фотографий лиц, изображавших определенную эмоцию (Hasselmo et al., 1989). У сов были зарегистрированы нейроны, активные при предъявлении иллюзорных контуров (Nieder, Wagner, 1999). Были также зарегистрированы нейроны, активные при «использовании животными когнитивных карт» (O'Keefe, 1976; Wilson, McNaughton, 1993; O'Keefe, 1999; и др.). У крыс были показаны нейроны, активные при агрессии (Pond et al., 1977). У обезьян (Mora et al., 1976; Rolls et al., 1979; и др.) и у кроликов (Швырков, 1978) были зарегистрированы нейроны, активные при достижении конкретных целей. Были также продемонстрированы нейроны, активные в течение отдельных конкретных поведенческих актов (Kubota, Niki, 1971; Ranck, 1973; Александров и Гринченко, 1979; и др.). Во время сложного пищедобывательного акта у кроликов были зарегистрированы нейроны, чья активность была связана с подходом к кормушке, с захватом пищи, с подходом к педали, с нажатием на педаль (Александров и др., 1997). Поведенческие специализации нейронов, связанные со звуковым общением, были продемонстрированы у летучих мышей (Esser et al., 1997), у птиц семейства воробьиных (Margoliash, 1983), у лягушек (Narins, Capranica, 1976), у макак (Rauschecker et al., 1995). По-видимому, корреляцию между импульсной активностью нейрона и определенным поведением животного можно обнаружить почти всегда (Ranck, 1973).

Данные, полученные при исследовании импульсной активности отдельных нейронов, свидетельствуют в пользу существования

специализации нейронов, однако относительно чего именно специализированы нейроны, существует много мнений. Было установлено, что нейроны могут иметь различные рецептивные поля, например, зрительные ориентационно-селективные (Hubel, Wiesel, 1959; и др.) или слуховые частотно-селективные (Aitkin, Moore, 1975; и др.). Были найдены нейроны, специализированные относительно объекта импринтинга (Horn et al., 2001; и др.) или лиц (Rolls, Baylis, 1986; и др.). При пищедобывательном инструментальном поведении обезьян были описаны нейроны, активные только при сокращении отдельных мышц или конкретных групп мышц (Wong et al., 1982; Tanji et al., 1987; и др.). При пищедобывательном инструментальном поведении у кроликов были описаны нейроны, активные только при движении нижней челюсти (Александров и Гринченко, 1979; Александров и Гринченко, 1982). Наличие подобной селективности нейронов привело к представлению о существовании нейронно-детекторов, селективно настроенных на определенные параметры сигнала, и командных нейронов, возбуждение которых вызывает целостную реакцию или ее фрагмент (Соколов, 1981).

Например, в экспериментах Хьюбела и Визела (Hubel, Wiesel, 1959) было продемонстрировано, что у кошки можно зарегистрировать в зрительной коре нейроны, активность которых избирательно связана с предъявлением ей полосок определенной ориентации: горизонтальных, вертикальных или расположенных под некоторым углом к вертикали или горизонтали. Казалось бы, что организмы обладают неким алфавитом восприятия: есть нейроны, настроенные на некие элементарные единицы в окружающей среде, а их различная совокупная активность сигнализирует (гомункулусу?) о различных сложных объектах, подобно тому как это происходит с буквами, разные сочетания которых складываются в слова.

Оказалось, однако, что нейроны, называемые «сенсорными» могут менять свою активность в зависимости от того, какой опыт формируется. В первичной соматосенсорной коре обезьян можно обнаружить нейроны, генерирующие потенциалы действия при прикосновении к определенному пальцу обезьяны. Если второй и третий пальцы подвергать воздействию вращающегося диска, то это приведет к увеличению числа нейронов, активность которых связана с прикосновениями к этой части поверхности кожи (Merzenich, Jenkins). Таким образом «алфавит» сам оказывается пластичным и меняется в зависимости от ситуации.

Аналогичная пластичность была продемонстрирована и для нейронов моторной коры, в экспериментах, где обезьян обучали доставать

корм из отверстия в полу клетки. Причем в одном случае отверстие было невелико, и обезьяна обучалась доставать корм одним пальцем, а в другом случае отверстие было такого размера, что требовалось использования всей кисти. В первом случае такое обучение привело к увеличению числа нейронов, активность которых связана с движениями одного пальца, а во втором случае – к увеличению числа нейронов, активность которых связана с движениями всей кисти руки (Plautz et al., 2000).

Приведенные примеры не исчерпывают фактов и теоретических соображений, опровергающих структурно-функциональный подход, развернутая критика которого была опубликована ранее (Швырков, 1995; Александров, 1989), и свидетельствуют о том, что не представляется возможным говорить об однозначной функциональной специализации областей мозга. А понятие функциональной специализации нейронов требует выделения некоего общего знаменателя, относительно которого можно было бы рассматривать активность любого нейрона. В качестве такого знаменателя может выступать индивидуальный опыт достижения результатов тем организмом, внутри которого находятся нейроны, которые нас интересуют. Выделение именно такого знаменателя оправдано его эволюционностью и поэтому объективностью (Швырков, 1986).

Под *функцией* может пониматься достижение результата – приспособительного отношения организма к внешнему миру, достигаемого посредством функциональных систем, не локализуемых в определенной области мозга и даже во всем мозге (Анохин, 1949). А под функциональной системой – такая многокомпонентная «динамическая организация процессов и механизмов», которая обеспечивает организму приспособительный эффект (Анохин, 1965/1975, с. 307). Нейронные группы составляют только часть функциональных систем, которые являются общеорганизменным понятием. При сопоставлении выученного последовательного поведения с историей обучения животного этому поведению выяснилось, что специализация нейронов происходит, по-видимому, на каждом этапе научения, обеспечивающем достижение результата (Швырков, 1985; Горкин и Шевченко, 1991; Горкин и Шевченко, 1993; Александров и др., 1997). Например, имеются нейроны, активирующиеся при подходе, наклоне и захвате пищи (соответствуют первому этапу обучения); активирующиеся при подходе к педали и нажатии на нее (соответствуют второму этапу обучения – пребыванию в углу, где находится педаль); и активирующиеся только при нажатии на одну определенную педаль и неактивные при нажатии на другую, т. е. специали-

зированные относительно последнего этапа обучения (Швырков, 1995). Принятие положения о том, что нейроны специализированы относительно систем тех актов, которые обеспечивали достижение результата на определенном этапе формирования опыта, приводит к тому, что через изучение активности нейронов в поведении можно изучать структуру индивидуального опыта, поскольку описание поведенческих специализаций нейронов, активных в данный момент, является одновременно и описанием состояния индивидуального опыта в этот момент (Швырков, 1995).

Таким образом, невозможно выделить структуры, выполняющие определенные *функции*, как невозможно и выделить и нейроны, ответственные за те или иные *функции*. Можно говорить лишь о наличии в той или иной условно выделяемой структуре большего или меньшего числа нейронов, связанных с выполнением той или иной деятельности. Некая схожесть расположения нейронов той или иной поведенческой специализации существует благодаря тому, что все мы проходим похожие стадии развития нашего поведения, в момент прохождения которых и складываются нейронные специализации. Приблизительно в одно и то же время дети начинают ходить, знакомятся с домашними животными, начинают говорить, узнают о существовании геометрических фигур и т. д. Вероятно, что именно благодаря общности этапов формирования опыта на ранних этапах онтогенеза в экспериментах с регистрацией активности мозга с помощью фМРТ удастся «считывать» переживаемый испытуемым опыт, если опыт связан с такими категориями, как лица, здания, фрукты, обувь и пр. (Haynes, Rees, 2006; Reddy et al., 2010). Для этого можно провести мультивоксельный анализ активности мозга одной группы испытуемых при просмотре таких объектов и использовать этот созданный классификатор активности мозга для анализа активности любого другого человека (Tong, Pratte, 2012). Однако существуют и различия между всеми индивидами. Ведь индивидуальный опыт каждого человека в чем-то не похож на опыт других, а значит, набор и расположение существующих у него специализированных относительно того или иного опыта нейронов достаточно индивидуальны.

ГЛАВА 3

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Процессы научения и памяти или в более общем виде процессы формирования индивидуального опыта являются ключевыми для психофизиологии, поскольку через понимание этих процессов можно подойти к решению других вопросов данной науки. По мнению известного английского нейробиолога С. Роуза (1995), «память станет Розеттским камнем для изучения мозга». Розеттский камень знаменит тем, что на нем высечен один и тот же текст на трех языках: древнем египетском, демотическом египетском и греческом. Наличие последнего текста позволило приступить к расшифровке иероглифов письменного языка древних египтян, что было невозможно до нахождения Розеттского камня. Процессы формирования опыта похожи на Розеттский камень тем, что обладают несколькими сторонами или уровнями изучения и в то же время лежат в основе всех психических процессов, поскольку индивидуальный опыт является содержанием этих процессов. Проблема научения и памяти является актуальной для различных направлений психологии. Большинство психологов согласится, что существуют разные формы научения, однако может быть много разных мнений о конкретных свойствах, отличающих эти разные формы друг от друга. Однако в основе всех этих форм лежат одинаковые процессы формирования пространственно-временных паттернов активности нейронных групп. То, что происходит при научении, может быть описано на нескольких языках: поведенческом, клеточном, внутриклеточном (молекулярно-генетическом).

Научение на поведенческом уровне – адаптивное изменение поведения в результате опыта; если изменение в поведении продолжает существовать после опыта, говорят о наличии памяти (Thompson, 1986). Введение понятия адаптивности в определение научения позволяет отделить такие модификации поведения, которые вызваны патологическими условиями. Например, изменение ходьбы

вследствие отсутствия одной конечности. Кроме того, понятие адаптивности предполагает воспроизведение измененного поведения. Надо заметить, что никакое обучение не приводит к чему-то принципиально новому, возможны только большие или меньшие модификации в рамках того поведения, которое уже было свойственно данному индивиду.

Поведенческий уровень исследования процессов научения и памяти имеет ряд закономерностей, позволяющих говорить о нескольких видах научения. Однако в рамках психофизиологии любое научение может быть сведено к некоторым общим физиологическим закономерностям, лежащим в основе модификаций поведения. Что происходит внутри организма при формировании нового опыта? Согласно У. Джеймсу (1892/20112, с. 161), «многие психологи утверждают, что воспоминание о минувшем событии сводится к простому оживанию в сознании его копии». Что значит оживание? Чем отличается простое оживание от сложного? В чем заключается копия? В сознании – это значит где? Для психофизиологии уже недостаточно метафорического описания данного процесса.

За всю историю изучения физиологических основ научения и памяти было предложено несколько вариантов того, что происходит внутри организма при воспоминании. По неизвестным причинам в этом вопросе всегда присутствовала иллюзия чего-то перемещающегося по мозгу (будь то «животные духи» Галена и Декарта (см.: Finger, 1994) или «возбуждение»). Интересно, что во всех вариантах фигурирует аспект повторяемости места сохранения памяти и места воспроизведения.

В соответствии с концепцией Декарта воспоминание можно было бы описать следующим образом. Когда душа вспоминает, духи направляются в различные части мозга, пока им не встретятся следы, оставленные тем предметом, который душа хочет вспомнить. Эти следы – поры мозга, откуда раньше вышли духи, движение которых вызывалось присутствием того предмета; эти поры легче, чем другие, вновь открываются идущими к ним духами, и духи легче входят в них (Декарт, 1649/1989). Если заменить «поры» на синапсы, а «духи» – на возбуждение, то получается вполне современная картина традиционных представлений о природе памяти (Александров, 2005). Согласно этому представлению, если спайковая активность одного нейрона предшествует спайковой активности другого нейрона, то происходит модификация соединяющего их синапса или усиление синаптической связи между ними, которое способствует более эффективному «прохождению» возбуждения от одной клетки к другой

(Hebb, 1949). Необходимо отметить, что определения «синаптическая эффективность», «синаптическое усиление» и «синаптическая пластичность» используются как взаимозаменяемые (Martin, Morris, 2002). Параллельно существует и несколько другое представление о процессах памяти, не отменяющее понимания того, что между нейронами взаимодействия осуществляются, и эти взаимодействия могут изменяться с приобретением памяти или опыта. В частности, памятью называют воссоздание прошлого опыта посредством синхронной активации нейронов, вовлеченных в формирование этого опыта (Carter, 2009). Тогда на первый план выходит вопрос, касающийся того, что происходит с активностью отдельных нейронов при формировании нового опыта (рисунок 3).

Неоднократно было показано, что в процессе обучения нейронная активность подвергается модификациям, причем такие модификации сопровождают поведенческие изменения. Одним из коррелятов процесса формирования нового поведения является повышение частоты активности нейронов при обучении. Так, например, было показано, что при выработке условного оборонительного рефлекса у кроликов фоновая частота проекционных нейронов соматосенсорной коры увеличивается с обучением (Швырков, 1969).

Можно предположить, что это изменение происходит на стадии рассогласования при научении, когда нейроны первоначально активируются в новом для них составе. В таком случае активность нейронов на самых ранних стадиях обучения (при введении новизны или несоответствия ожидаемого с реальной ситуацией) должна изменяться по сравнению с ситуацией выполнения устоявшегося навыка. На кроликах было показано, что при формировании условного мигательного рефлекса на звук самые ранние стадии обучения (первый день, когда процент правильных реакций начинает расти)

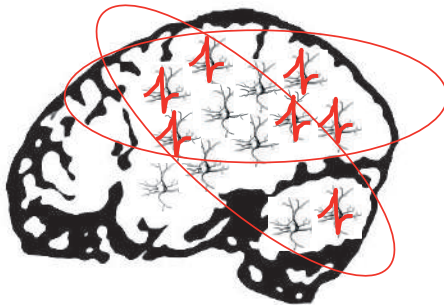


Рис. 3. Формирование новой группы за счет вовлечения новых нейронов

характеризуются самой высокой частотой активности нейронов области CA1 гиппокампа по сравнению с последующими днями (McEchron, Disterhoft, 1997). Похожие результаты были получены при регистрации нейронной активности в гиппокампе в период формирования навыка навигации в лабиринте у крыс. Было установлено, что в целом частота активности популяции клеток области CA1 и число активных нейронов снижается, когда обстановка становится знакомой и успешность решений задачи навигации увеличивается (Karlsson, Frank, 2008). При этом отмечается, что такое снижение не является характерным для всех клеток: активность нейронов с начальной частотой выше 12 Гц, наоборот, увеличивается. В целом это приводит к тому, что в CA1 образуется относительно небольшая популяция нейронов с активностью, специфической по отношению к этой задаче навигации (Karlsson, Frank, 2008). Однако в целом число нейронов, имеющих специфические активации относительно выполняемой задачи, растет от дня ко дню с обучением, как было показано для задачи навигации, причем такой рост наблюдается как для нейронов гиппокампа, так и для нейронов ретроспленальной коры (Smith et al., 2012).

Поскольку формирование нового опыта начинается с попыток применить старый опыт, можно ожидать, что изменениям будут подвергаться в первую очередь те нейроны, которые уже участвовали в реализации предыдущего опыта. Действительно было показано, что введение новых подкрепляемых зон в круговом лабиринте у крыс, уже имеющих опыт формирования пространственных карт в данном лабиринте, приводило к изменению активности гиппокампальных нейронов, уже имеющих специфическую активность по отношению к какой-либо зоне (McKenzie et al., 2013).

В пищевом инструментальном обучении крыс нажатие на педаль было показано, что от первой к четвертой сессии обучения увеличивается частота импульсной активности нейронов медиальной префронтальной коры, но не нейронов медиодорзального таламуса, частота активности которых изначально выше (Yu et al., 2012). Было также показано, что в миндалине могут обнаруживаться нейроны, повышающие частоту генерации потенциалов действия при самом первом предъявлении нового объекта и снижающие ее при последующих предъявлениях (Wilson, Rolls, 1993). Обучение крыс «условно-рефлекторному замиранию» также приводит к повышению частоты активности нейронов латеральной миндалины (An et al., 2012). В задаче формирования новой траектории в знакомой среде у крыс было найдено, что увеличение частоты активности нейронов в области

CA1 гиппокампа происходит без изменения «полей места» – совокупности точек пространства, где наблюдается активация нейрона (Ji, Wilson, 2008). Как увеличение активности, так и уменьшение активности нейронов задней теменной области коры происходило у обезьян в задаче зрительно-направляемого достижения целевого объекта рукой при появлении препятствия (Torres et al., 2013) или изменении условий достижения цели (Wise et al., 1998). В то же время есть исследования, показывающие отсутствие изменений частоты активности, например, нейронов префронтальной коры при обучении новой задаче в восьмирукавном лабиринте у крыс (Baeg et al., 2007). При этом, однако, было показано, что функциональная связанность (оцениваемая по синхронизации) нейронов гиппокампа является максимальной именно на ранних стадиях формирования навыка навигации в задаче чередования рукавов восьмирукавного лабиринта (Baeg et al., 2007). У кроликов в задаче стимуляции вибрисс, обуславливающей мигание при подаче воздуха, было показано, что только первые сессии обучения характеризуются развитием повышенной частоты активации нейронов бочонкового поля коры, связанной со стимуляцией вибрисс (Ward et al., 2013). Аналогично было показано на крысах, что первые посещения нового рукава (во время первой сессии обучения) восьмирукавного лабиринта сопровождаются большей частотой активности гиппокампальных нейронов, специфических для данного рукава, чем во время последующих сессий (Cheng, Frank, 2008).

Частным случаем изменения нейронной импульсной активности при искусственно вызванном рассогласовании является, по-видимому, феномен долговременной потенциации (Александров, 2005), заключающийся в том, что высокочастотная электростимуляция (не имеющая аналогов в мозге в норме) отростков нейронов приводит к существенному повышению вероятности активаций других, контактирующих с ними нейронов (Bliss, Lomo, 1973; Bennett, 2000).

В процессе формирования нового поведения происходит формирование специфической модуляции нейронной активности в связи с теми или иными актами поведения или, другими словами, развитие специфических активаций. Развитие пространственных корреляций активности нейронов гиппокампа, например, было показано при обучении различению двух обстановок (Smith, Mizumori, 2006). В пищевом инструментальном обучении было показано, что процент нейронов, чья активность модулируется получением пищи, увеличивается в ходе обучения (Yu et al., 2012).

Возникновение нейронных активаций, специфических по отношению к поведенческой задаче, происходит с опытом. В опытах с острой регистрацией нейронной активности (Kendrick et al., 1992), проводившихся на овцах в течение последних двух месяцев беременности, показал, что большинство зарегистрированных нейронов обонятельных луковиц (72%) активировалось при предъявлении запаха корма. Ни у одного нейрона обонятельных луковиц не удалось обнаружить специфических активаций, связанных с предъявлением запаха ягненка или амниотической жидкости. Однако повторная регистрация нейронной активности на 3-й и 4-й день после родов продемонстрировала существенные изменения. Теперь около 60% нейронов специфически активировалось при предъявлении запаха ягненка, причем около трети из них были связаны с предъявлением запаха собственного ягненка. Число нейронов, специализированных относительно предъявления корма, снизилось до 11%. Число нейронов, связанных с запахом шерсти взрослых овец и с запахом амилацетата (эфира уксусной кислоты), существенно не изменилось (Kendrick et al., 1992).

Число зарегистрированных гиппокампальных нейронов, имеющих специфические активации в определенном месте пространства, увеличивалось по мере исследования новой обстановки у крыс (Wilson, McNaughton, 1993). Также было показано с течением обучения развитие активности, связанной с определенным направлением движения у крыс (Navratilova et al., 2012). У обезьян в задаче манипулирования рычагом под действием искажающего силового поля были обнаружены нейроны моторной коры, приобретающие специфические активации в процессе переучивания (Gandolfo et al., 2000). У обезьян в задаче зрительной дискриминации двух разных объектов, требующих выполнения двух разных действий, были зарегистрированы нейроны гиппокампа, активность которых не различалась на два объекта при их первых предъявлениях, а начинала различаться только с течением научения (Cahusac et al., 1993). Также изменение условий выполнения задачи в крестообразном лабиринте приводит к изменениям активаций гиппокампальных нейронов крыс (Yeshenko, Mizumori, 2007). В задаче классического обусловливания было показано, что происходит развитие специфических активаций на тон определенной частоты у нейронов слуховой коры морских свинок и крыс (Bakin, Weinberger, 1990; Edeline et al., 1993; Chavez et al., 2013). Развитие специфичной селективности нейронной активности также было показано для нейронов орбитофронтальной коры и базолатеральной амигдалы при постепен-

ном обучении задаче различения двух запахов (Schoenbaum et al., 1999).

Развитие такой специфической активации нейронов с опытом может выражаться в изменении максимума активации. Было показано, что при первом развитии специфических активаций относительно места в пространстве «поля места» имеют симметричную форму, а затем максимум активности смещается на момент выхода животного из «поля места» (Mehta et al., 2000). Было показано, что в начальные периоды после приобретения крысами инструментального навыка в ретроспленальной коре наблюдается большая вариативность состава нейронов, демонстрирующих специфические активации относительно выученного поведения (Кузина и др., 2015). При длительном (в течение месяца) мониторинге кальциевой активности больших популяций гиппокампальных нейронов мышей в знакомом линейном треке оказалось, что только около 25% нейронов демонстрируют стабильное (при сравнении двух последовательных дней) вовлечение в выполнение этой задачи (Ziv et al., 2013).

Регистрация нейронной активности при стабильном выполнении уже хорошо выученных навыков показывает, что специфические относительно задачи активации нейронов могут обнаруживаться в 100% случаев выполнения какого-либо поведенческого акта, т. е. приобретать характер постоянной специализации (Швырков, 1983). Специализированные относительно какого-либо поведения нейроны обладают высокой стабильностью активаций на протяжении длительного времени (Muller et al., 1987; Thompson, Best, 1990; Горкин, Шевченко, 1990).

Как возникают новые специализации нейронов, связанные с каким-то новым поведением? На этот счет существуют два типа теорий: инструктивные и селективные (Jerne, 1994; Changeux et al., 1973; Эделмен, 1981; Toulouse et al., 1986; Швырков, 1995). С точки зрения инструктивных теорий внешний стимул «записывает» новую информацию, как бы инструктирует группу нейронов, какой ей нужно быть. После входа сигнала формируется точная уникальная структура или цепь (которой перед этим не было), соответствующая этому сигналу (Эделмен, 1981). В этом случае необходимо предположить, что потребуются наличие некоего механизма высшего порядка для определения в момент поступления сигнала, существует ли уже точно такая структура. Наличие такого механизма высшего порядка, или гомункулуса, кажется сомнительным (Эделмен, 1981).

Селективные теории не требуют наличия такого механизма, поскольку они исходят из предположения, что приблизительно под-

ходящие клетки уже существуют в мозге, и они лишь отбираются в группу, которая теперь будет связана с данным результативным соотношением организма и среды. Подобные клетки формируются и отбираются в процессе всего онтогенеза при взаимном влиянии генетических и средовых факторов (например: Сварник, Александров, 2009). Таким образом, не любой сигнал может быть воспринят организмом. Нельзя увидеть того или научиться тому, к чему мы не готовы филогенетически и онтогенетически.

Источником нейронов для *новой* нейронной группы могут являться нейроны неактивные или «молчащие» (нейроны «запаса») (Швырков, 1985; Shvyrkov, 1986). Было показано, что при попадании крысы в новый отсек экспериментального бокса активируются нейроны, не имевшие специфических активаций в уже знакомом отсеке (Wilson, McNaughton, 1993; Frank et al., 2004). При отрезании вибриссы у мышей и наблюдавшейся при этом реорганизации карты специфичности нейронной активности в бочонковом поле соматосенсорной коры было показано, что в этой ситуации специфические кальциевые активации при стимуляции отдельной вибриссы возникали именно у тех нейронов, у которых ранее наблюдалась наименьшая активность (Margolis et al., 2012). Оказалось также, что в процессе научения двум последовательным этапам инструментального поведения у кроликов не происходит изменения числа нейронов, специализированных на более ранних этапах, что свидетельствует в пользу того, что научение происходит за счет неспециализированных нейронов или «молчащих» нейронов запаса (Горкин, 1987).

На возможное существование таких нейронов «запаса» в корковых структурах указывают эксперименты по картированию срезов мозга на наличие маркеров незрелых нейронов, при этом отмечается, что эти нейроны образованы во время эмбриогенеза, находятся в «недодифференцированном» состоянии и исчезают со старением организма (см.: Gomez-Clement et al., 2010).

Еще одним источником таких «молчащих» нейронов могут быть нейроны, появившиеся в мозге относительно недавно, в процессе взрослого нейрогенеза. Явление образования новых нейронов в гиппокампе взрослых млекопитающих и птиц было обнаружено довольно давно (Altman, 1962; Altman, Das, 1965; Nottebohm, 1991; Cameron et al., 1993). Явление «взрослого» нейрогенеза также наблюдается у человека (Eriksson et al., 1998). Число таких нейронов чаще всего определяется по маркеру аналога тимидина BrdU (вводимого животным с помощью инъекций), который встраивается в ДНК при делении клетки и может быть детектирован различными

методами. Приблизительно половина новых нейронов гиппокампа погибает в течение месяца, как было показано, например, для крыс (Dayer et al., 2003). Выживание новых нейронов может стимулироваться различными воздействиями, например, обучением (Gould et al., 1999) или обогащенной средой (Kempermann et al., 1997). Хотя есть данные, что обучение, наоборот, в некоторых областях зубчатой фации гиппокампа может способствовать снижению числа выживших нейронов, приобретенных в процессе взрослого нейрогенеза; также было продемонстрировано, что при этом растет число погибших незрелых нейронов (Ambrogini et al., 2004).

Нейрогенез гиппокампа взрослых особей характеризуется несколькими последовательными этапами (Frankland et al., 2013). Деление клеток-предшественников в субгранулярной зоне приводит к образованию новых клеток, мигрирующих в слой гранулярных клеток гиппокампа. Большинство этих клеток становится нейронами, образующими дендриты в молекулярный слой гиппокампа и аксоны в область СА3. В возрасте приблизительно 2,5 недель эти нейроны начинают формировать синаптические контакты, а интеграция этих нейронов в нейронные сети предположительно продолжается еще в течение нескольких недель (Frankland et al., 2013).

Поскольку снижение числа новых нейронов (Deng et al., 2009) приводит к нарушениям процессов образования новой памяти, можно предположить, что именно новые нейроны берут на себя новые функции. Так, например, было показано, что низкие дозы радиации, ингибирующие образование новых нейронов, нарушают формирование долговременной памяти в пространственной версии водного лабиринта Морриса, если это формирование приходится на период 4–28 дней после радиационного облучения (Snyder et al., 2005). Удаление новых нейронов (Arruda-Carvalho et al., 2011) или инактивация этих нейронов (Gu et al., 2012), потенциально взявших на себя новые функции, после обучения приводит к нарушениям воспроизведения этой новой памяти.

У мышей в обонятельной луковице были обнаружены нейроны, образованные во время «взрослого» нейрогенеза, имеющие специфические активации по отношению к тем или иным предъявляемым запахам, причем более зрелые нейроны имели более узкую специализацию, чем менее зрелые (Livneh et al., 2014).

В настоящее время считается общепризнанным значение новых нейронов для процессов обучения. Предполагается, что новые нейроны участвуют в дифференциации сходного опыта, поскольку нарушение процесса нейрогенеза приводит, например, к нарушениям

возможности различать сходные контексты (Nakashiba et al., 2012). В то же время повышенная возбудимость нейронов, появившихся в процессе взрослого нейрогенеза, приводит предположительно к нарушениям уже существующих пространственно-временных паттернов нейронной активности, лежащих в основе предыдущего опыта, что может способствовать забыванию (Frankland et al., 2013).

Интересно, что главным образом только в двух структурах мозга млекопитающих процесс нейрогенеза у взрослых особей выражен достаточно сильно – в субвентрикулярной зоне боковых желудочков, новые клетки которой мигрируют в обонятельные луковицы, и субгранулярной зоне зубчатой фации гиппокампа (Sakamoto et al., 2014). Предположительно роль новых нейронов в дифференциации опыта является сходной для обеих структур (Sahay et al., 2011). Не так давно «взрослый» нейрогенез был также обнаружен в гипоталамусе (Cheng et al., 2013). Кроме того, нейрогенез у взрослых особей также обнаруживается в миндалине и пириформной коре (например: Yuan et al., 2015). Однако гипотеза о наличии в коре нейронов, появившихся в процессе «взрослого» нейрогенеза, встречает много возражений и не является общепринятой (Nacher, Bonfanti, 2015).

Вариативность нейронной активности также изменяется с течением обучения: например, стабильность «полей места» (полей специфической активации в определенном месте пространства) гиппокампальных нейронов области CA1 крысы увеличивается от первого к третьему дню нахождения в определенном рукаве восьмирукавного лабиринта (Frank et al., 2004). Было показано также, что первое посещение вновь открытого отсека экспериментальной клетки характеризуется большей вариативностью нейронной активности, чем последующее (Wilson, McNaughton, 1993). При выполнении последовательных актов инструментального поведения кроликов вариативность частоты нейронов более новых систем оказалась выше, чем нейронов, специализированных на более ранних этапах онтогенеза (Александров и др., 1999).

Процессы формирования нового поведения также характеризуются изменением функциональной связанности нейронов или координированности их активности. Так, например, было показано, что начальные стадии обучения новой задаче в восьмирукавном лабиринте коррелируют с высокой функциональной связанностью между попарно сопоставляемыми нейронами префронтальной коры крыс (Baeg et al., 2007). В ходе обучения развивается большая синхронизация нейронной активности. Например, у зебровых амадин ювенильного возраста активность нейронов области HVC отличается

меньшей скоординированностью, чем активность нейронов этой же области взрослых птиц, что предположительно связано с развитием у них навыка песни (Day, Nick, 2013). У скворцов было показано, что обучение сопровождается также изменениями паттернов межнейронных координат (Jeanne et al., 2013).

В самом межпарадигмально широком смысле нейробиологическим основанием научения можно считать возникновение определенного, специфического, пространственно-временного паттерна активности в конкретной популяции, группе, системе, ансамбле, сети, цепи или конstellации нейронов. Причем в этом паттерне участвуют, по-видимому, и новые неспециализированные нейроны, и нейроны, уже имевшие специфические активации. Следовательно, воспроизведение чего-то выученного на нейронном уровне представляет собой воссоздание такого же (или достаточно сходного) паттерна нейронной активности, который существовал при обучении.

Несмотря на вариативность нейронной активности, пространственно-временной паттерн считается достаточно стабильным, поскольку специфическая активность нейрона обладает свойством воспроизводимости. Такая воспроизводимость была продемонстрирована в течение длительных периодов времени (часы, недели и месяцы после обучения (Margoliash, 1986; Горкин, Шевченко, 1990; Chang et al., 1994; Jog et al., 1999). При регистрации нейронной активности у крыс, обученных нахождению пищи в шестирукавном лабиринте, были идентифицированы нейроны, активность которых стабильно (в течение 153 дней) была связана с нахождением в конкретном рукаве лабиринта (Thompson, Best, 1990). После тестирования поведения крыс в данной задаче их помещали в задачу неизбежного электрокожного раздражения в другой экспериментальной клетке. Некоторое количество нейронов изменяло свою импульсную активность в новой задаче, однако после повторного помещения крысы в шестирукавный лабиринт эти нейроны демонстрировали такую же, специфическую по отношению к данному рукаву активность, как и с самого начала, т. е. специализация нейрона в данном поведении не изменялась со временем (Thompson, Best, 1990).

Можно предположить, что если бы нейроны все время меняли свои специализации, каждый раз как бы «перезаписываясь» заново, то мы не наблюдали бы эффекта памяти. Регистрация нейронной активности у макак показала, что нейроны сохраняли свою специфическую активность, связанную с предъявлением сложных фигур, даже в условиях анестезии, но при этом число нейронов, активность которых была связана с предъявлением этих фигур, было существ-

венно выше у тренированных на такое предъявление животных, чем у контрольных (Kobatake et al., 1998).

Оказалось, что нейроны восстанавливают свою поведенческую специализацию после временного введения биологически активных веществ. Микроионофоретическое подведение ацетилхолина к специализированному нейрону кролика вызывало общее повышение частоты его импульсной активности, однако на фоне этого общего повышения просматривалась связь активности с определенным актом – нажатием на педаль, так же как и до введения ацетилхолина. При прекращении подведения ацетилхолина структура активности данного нейрона полностью восстанавливалась (Безденжных, 1983). Специфическая активность нейронов может сохраняться (на фоне измененной частоты) некоторое время и при его физическом повреждении (Созинов и др., 2014).

«Закрепление» на нейронном субстрате пространственно-временного паттерна активности, сложившегося в процессе обучения, требует предположительно его поддержания в активном состоянии в течение определенного периода времени. Довольно давно было замечено, что электроконвульсивное воздействие или электрошок вызывают у животных ретроградную амнезию в случае, если воздействие осуществляется в течение 10–12 секунд после краткого обучения (Chorover, Schiller, 1965; Tenen, 1965).

Известно, что электрошоковое воздействие (в частности, электрошоковая терапия) приводит к развитию ретроградной амнезии и у человека (Mishra et al., 2011; Semkovska, McLoughlin, 2013). Недавно приобретенный опыт в большей степени подвержен воздействию электрошока, чем приобретенный относительно давно (Squire et al., 1975; Squire et al., 1976). У человека подобные симптомы также наблюдаются после сотрясения мозга, по-видимому, вызывающего метаболические дисфункции клеток мозга (Cantu, 2001); после временной глобальной амнезии, связанной предположительно с нарушением кровоснабжения мозга (Szabo, 2014); после приступов эпилепсии (Bartsch, Butler, 2013). Во всех этих случаях, как можно предположить, происходит «разрушение» того специфического пространственно-временного паттерна, который в норме должен поддерживаться.

Таким образом, воспроизведение памяти относительно события – это максимальное воссоздание паттерна активности тех нейронных групп, которые были активны при этом событии. При регистрации активности нейронов у пациентов с имплантированными электродами оказалось, что успешное припоминание коррелирует с большей

глобальной связанностью, измеряемой по фазовой синхронизации между несколькими структурами лобных долей (Watrous et al., 2013).

«Поддержание» пространственно-временного паттерна активности на нейронном субстрате приводит, по-видимому, к изменению внутриклеточных процессов в нейронах, инициируемых активностью NMDA-рецепторов. Эти рецепторы предположительно работают как детекторы совпадений активности нейронов, поскольку для их активации нужно несколько событий: деполяризация мембраны и связывание этих рецепторов с глутаматом и глицином (Bibb et al., 2010), т. е. событие, связанное с собственной активностью (деполяризация мембраны), и событие, вызванное активностью другого нейрона (нейромедиаторные процессы). В большом количестве задач было показано, что блокада NMDA-рецепторов приводит к отсутствию памяти, например, пространственной (Morris et al., 1986). Трансгенные мыши с отсутствием NMDA рецепторов в поле CA1 показывают нарушения памяти, но не обучения в задачах навигации (Rondi-Reig et al., 2006). Отсутствие NMDA рецепторов приводит к потере скоординированности активности нейронов у мышей, мутантных по гену NMDA рецепторов в области CA1 гиппокампа (McHugh et al., 1996).

Активность NMDA-рецепторов, зависящая от деполяризации мембраны и наличия нейромедиаторов, приводит к входу кальция внутрь клетки и активации каскадов внутриклеточных процессов, включающих взаимодействия различных ферментов – вторичных посредников (Abel, Lattal, 2001). Было, например, показано, что специфичность активности нейронов по отношению к определенному месту пространства нарушается у трансгенных мышей с избыточной экспрессией фермента CaMK (Rotenberg et al., 1996), т. е. нарушения процессов «фиксации» временных взаимодействий между клетками может приводить к отсутствию необходимой стабильности паттернов активности нейронных групп.

Активность вторичных посредников приводит к изменению экспрессии генов в нейронах (например: Kandel, 2001). Было показано, что около 50% исследованных генов меняют свою экспрессию после активации NMDA рецепторов (Hong et al., 2004).

Начальным звеном изменений экспрессии генов является индукция непосредственных ранних генов (например: Анохин, 1997). Известно достаточно много непосредственных ранних генов; характерными представителями могут служить *c-fos*, *fra-1*, *fos-B*, *c-jun*, *jun-B*, *jun-D*, *c-мыс*, *zif/268*, *nur/77*, *arc* (Sheng, Greenberg, 1990). Они были названы «ранними», поскольку их индукция регулируется напрямую факторами роста (Cochran et al., 1983). Ген *c-fos* был иден-

тифицирован одним из первых (Van Beveren et al., 1983). Было показано, что индукция транскрипции этого гена происходила уже через несколько минут после введения факторов роста в культуру фибробластов; это оказалось наиболее быстрым транскрипционным событием, следующим за экстраклеточным воздействием (Cochran et al., 1984; Greenberg, Ziff, 1984; Kruijer et al., 1984; Muller et al., 1984). Поскольку факторы роста вызывают переход клетки из фазы G_0 в фазу G_1 клеточного деления, предполагалось, что ген *c-fos* может контролировать повторное вхождение клетки в клеточный цикл (Greenberg, Ziff, 1984).

Несколько позже индукция *c-fos* под действием факторов роста была показана на клетках феохромоцитомы PC12, дифференцирующихся под длительным воздействием фактора роста нерва в неделящиеся симпатические нейроноподобные клетки (Curran, Morgan, 1985; Greenberg et al., 1985; Kruijer et al., 1985; Milbrandt, 1986). Также было обнаружено, что индукция ранних генов происходит и в присутствии ингибиторов синтеза белка, т. е. для запуска экспрессии этих генов не требуется синтез новых белков (Kelly et al., 1983; Kruijer et al., 1984; Lau, Nathans, 1985; Milbrandt, 1986). Эти же авторы установили, что присутствие ингибиторов синтеза белка вызывает супериндукцию ранних генов. Это позволило предположить, что репрессия ранних генов происходит под действием продуктов их экспрессии (Lau, Nathans, 1987). Таким образом, эти гены сами прекращают свое воздействие.

Неоднократно было показано, что различные ранние гены характеризуются разными временными рамками экспрессии, т. е. время начала экспрессии после воздействия и ее продолжительность могут варьировать (Greenberg, Ziff, 1984; Muller et al., 1984; Curran, Morgan, 1985; Greenberg et al., 1985; Lau, Nathans, 1985; Greenberg et al., 1986; Lau, Nathans, 1987; Bartel, et al., 1989). Однако некоторые свойства являются общими для данного семейства: у клетки, находящейся в покое (фаза G_0 клеточного цикла), экспрессия этих генов не детектируется или находится на низком уровне, а непосредственно после экстраклеточного воздействия (например, введения факторов роста) наступает быстрая, не требующая синтеза новых белков, временная индукция их экспрессии.

Оказалось, что экспрессия ранних генов индуцируется не только факторами роста, но и деполяризацией клетки, приводящей к потоку Ca^{2+} внутрь клетки (Morgan, Curran, 1986; Curran, Morgan, 1986). Авторы предположили, что *c-fos* играет связующую роль между активностью рецепторов на мембране и долговременными адаптив-

ными изменениями в транскрипции генов, т. е. изменением состояния нейрона. Индукция *c-fos*, вызываемая нейротрансмиттерами, была впервые показана при стимуляции никотиновых холинергических рецепторов у неделящихся, нейронно-дифференцированных клеток PC12 (Greenberg et al., 1986). Причем авторы показали, что в этом случае ионы Ca^{2+} необходимы для индукции экспрессии генов, в то время как индукция генов факторами роста не является Ca^{2+} -зависимой. Интересным оказалось и то, что ни вход ионов Na^+ , ни генерация потенциала действия не являются необходимыми для индукции *c-fos*. Этими авторами было высказано предположение о том, что индукция ранних генов происходит не только в культуре клеток, но и является частью деятельности функционирующего нейрона. Эта идея была подтверждена в последующих экспериментах по изучению влияния метразола (вещества вызывающего судороги) на индукцию *c-fos* в мозге мышей и крыс (Morgan et al., 1987; Dragunow, Robertson, 1988a; Saffen et al., 1988). Было показано, что и у контрольных животных, не подвергавшихся никакому воздействию, детектируется экспрессия *c-fos* на некотором базальном уровне (единичные клетки). Однако введение метразола вызывает увеличение экспрессии приблизительно в 20 раз, такого максимума мРНК достигает через 60 минут (Morgan et al., 1987).

По-видимому, *in vivo* активация *c-fos* может происходить при нестандартных или непривычных условиях активации. Индукция этого гена была показана и при судорогах, вызванных электрической стимуляцией (Dragunow, Robertson, 1987; Douglas et al., 1988; Teskey et al., 1991; Labiner et al., 1993), а также в постсинаптических нейронах заднего рога спинного мозга крысы после физиологической стимуляции первичных сенсорных нейронов (Hunt et al., 1987) и в нейронах мотосенсорной коры при ее прямой стимуляции (Sagar et al., 1988). В ряде экспериментов, использование двойного окрашивания срезов мозга продемонстрировало, что экспрессия при таких воздействиях наблюдается только в нейронах, но не в глиальных клетках (Morgan et al., 1987; Hunt et al., 1987). «Продолжительная» (длительностью более одного дня) долговременная потенциация, вызываемой высокочастотной, неестественной стимуляцией, запускающей процессы пластичности (Abraham, Goddard, 1983; Bliss, Collingridge, 1993) положительно коррелировала с индукцией гена *c-fos* (Kaczmarek, Nikilajew, 1990; Nikolaev et al., 1991; Abraham et al., 1993; Demmer et al., 1993; Worley et al., 1993) в отличие от «краткой» долговременной потенциации, условия вызывания которой отличались от условий вызывания «продолжительной» долговремен-

ной потенциации (Douglas et al., 1988; Dragunow et al., 1989; Wisden et al., 1990).

Непосредственный ранний ген *c-fos* кодирует ядерный белок Fos (Boyle et al., 1984; Curran et al., 1984, Weinberg, 1985), который вовлечен в регуляцию экспрессии других генов (Weinberg, 1985; Sambucetti, Curran, 1986; Distel et al., 1987). Выяснилось также, что продукты гена *c-fos* образуют гомо- и гетеродимерные комплексы с другими белками (например, с продуктами гена *c-jun*), которые связываются с промотерной частью ДНК AP-1 многочисленной группы генов-мишеней (Curran et al., 1985; Curran, Franza, 1988; Franza et al., 1988; Halazonetis et al., 1988; Kouzarides, Ziff, 1988; Nakabeppu et al., 1988; Rauscher et al., 1988). Таким образом, предположительная роль непосредственных ранних генов заключается в том, чтобы вызвать последующую экспрессию «поздних» специфичных морфорегуляторных генов, устанавливающих долговременные изменения фенотипа клетки.

Описанные выше свойства непосредственных ранних генов дали возможность предположить, что в ответ на экстраклеточные воздействия они выполняют регуляторную функцию в установлении долговременных адаптивных изменений состояния нейронов, связанных с процессами научения и памяти (Berridge, 1986; Goelet et al., 1986; Black et al., 1987; Curran, Morgan, 1987). Это предположение было вскоре подтверждено в последующих экспериментах, показавших, что уровень *c-fos* мРНК повышается в головном мозге животных непосредственно после процесса обучения (Анохин, 1989; Малеева, Иволгина, Анохин, и Лимборская, 1989; Малеева и др., 1990; Kaczmarek, Nikolajew, 1990; Tischmeyer et al., 1990).

Впервые экспрессия этого гена при обучении была описана в коре головного мозга крыс при формировании навыка активного избегания в автоматизированной челночной камере (Малеева, Иволгина, Анохин, и Лимборская, 1989). Причем увеличение уровней мРНК *c-fos* (по сравнению с пассивным контролем) наблюдалось и у только что обучившихся животных, и у необучившихся, и у активного контроля, и у животных, получивших четыре ежедневных сеанса обучения. Аналогичное увеличение уровня мРНК *c-fos*, хотя и несколько менее интенсивное, наблюдалось и в гиппокампе крыс (Малеева и др., 1990). Повышенная экспрессия этого гена в гиппокампе при данном обучении была показана и другими авторами (Kaczmarek, Nikolajew, 1990).

Задача активного избегания, в которой нажатие на рычаг приводило к прекращению электроболевого раздражения, также вы-

зывала увеличение экспрессии Fos в моторной коре (представительства передних и задних лап) и гиппокампе головного мозга крыс (Castro-Alamancos et al., 1992). Увеличение уровня мРНК *c-fos* в мозжечке, гиппокампе и коре головного мозга крыс наблюдалось и после обучения активному избеганию в Y-образном лабиринте при дискриминации освещенности (Tischmeyer et al., 1990; Grimm, Tischmeyer, 1997). Экспрессия *c-Fos* была также описана в базальных ядрах Meunert при научении крыс пассивному избеганию электроболевого раздражения в затемненном отсеке (Zhang et al., 2000).

Экспрессия непосредственного раннего гена *c-fos* была показана в экспериментах, когда животные подвергались неизбежному электроболевому раздражению в определенной среде и/или после предъявления звукового тона (Campeau et al., 1991; Smith et al., 1992; Beck, Fibiger, 1995; Melia et al., 1996; Milanovic et al., 1998; Radulovic et al., 1998). Уровень мРНК *c-fos* в миндалине головного мозга крыс достоверно увеличивался при таком научении по сравнению с пассивным контролем (Campeau et al., 1991). Было обнаружено, что уровень мРНК *c-fos* повышается в коре и гиппокампе крыс, когда животные научались (как было показано в последующих тестах), что после звукового сигнала следует электроболевое раздражение; причем уровень мРНК *c-fos* в коре превышал уровень мРНК *c-fos* в гиппокампе (Smith et al., 1992; Melia et al., 1996).

Кроме электроболевого раздражения, и другие виды негативного воздействия, и связанное с ним обучение вызывают экспрессию Fos. В переднем мозге (вентральном гиперстриатуме) цыпляют экспрессия гена *c-fos* происходит при формировании пассивного избегания бусины определенного цвета после одного опыта клевания такой бусины с горьким вкусом; причем если один глаз закрыт, то экспрессия наблюдается преимущественно в контралатеральном полушарии (Anokhin et al., 1991). Увеличение экспрессии этого гена было показано в стволе мозга (Houpt, et al., 1994; Swank, Bernstein, 1994), а также в миндалине и в гипоталамусе крыс после формирования вкусового отвращения на сахарин посредством введения хлорида лития, вызывающего симптомы отравления (Lamprecht, Dudai, 1995). Введение амфетамина, в отличие от хлорида лития, не вызывает экспрессию Fos в ядрах солитарного тракта ствола мозга; однако при формировании вкусового отвращения на сахарин посредством любого из этих веществ увеличивается число Fos-положительных нейронов в этой области (Swank et al., 1995). Это означает, что экспрессия Fos вызывается не введением вещества, а формированием аверсии. Еще одним примером научения, связанного с элиминаци-

ей негативного воздействия, вызывающего экспрессию Fos может служить модель мигания у кролика в ответ на раздражение струей воздуха, следующим за звуковым сигналом (Irwin et al., 1992; Carrive et al., 1997). Было также показано, что форма пространственного научения, при котором крысы научались находить в водном лабиринте спасительную платформу, сопровождается повышением уровня *c-fos* mRNA в гиппокампе и энторинальной коре (Guzowski et al., 2001).

Формирование пищевого поведения также вызывает увеличение мРНК *c-fos* и белка Fos (Малеева и др., 1990; Anokhin, Rose, 1991; Bertaina, Destrade, 1995; Bertaina-Anglade et al., 2000; Vann et al., 2000a; Vann et al., 2000b). Формирование пищевого поведения у крыс в виде подбегания к полке с кормушкой после светового раздражения вызывало экспрессию *c-fos* в коре, гиппокампе, мозжечке и стволовых структурах головного мозга (Малеева и др., 1990). Аналогичное пищевое поведение, связанное со слуховой дискриминацией, вызывало экспрессию Fos в слуховой коре (Carretta et al., 1999). Увеличение уровней мРНК *c-fos* в переднем мозге цыплят было показано в задаче зрительной дискриминации в модели пищевого поведения, когда цыплята научались отличать кусочки пищи, рассыпанные на полу, от несъедобных гранул (Anokhin, Rose, 1991). Научение пищедобывательному поведению нажатия на педаль индуцировало экспрессию гена *c-fos* в цингулярной коре и гиппокампе мышей (Bertaina, Destrade, 1995). Модель пространственного научения, при котором крысы научались находить пищу в восьмирукавном лабиринте, также вызывала увеличение числа Fos-положительных нейронов в гиппокампальных областях, энторинальной коре, постринальной коре головного мозга (Vann et al., 2000b), а также в передних таламических ядрах, подставке гиппокампа и прелимбической коре (Vann et al., 2000a) по сравнению с контрольными животными, совершающими побежки по одному и тому же рукаву.

Особые формы научения, базирующиеся в большой степени на наследственно обусловленном, инстинктивном поведении, также сопровождаются экспрессией Fos. Поведенческие акты пения у амадин, но не акты прослушивания собственной песни, приводят к увеличению числа Fos-положительных нейронов в сенсомоторных ядрах – вентральном гиперстриатуме и архистриатуме (Kimpo, Doupe, 1997). Было также показано увеличение экспрессии гена *c-fos* (Абрамова и Анохин, 1997) и белка Fos (McCabe, Horn, 1994) в средней медиальной части вентрального гиперстриатума, дорзальной части латерального гиппокампа и дополнительном гиперстриатуме головного мозга цыплят при импринтинге – формировании пред-

почтения к объекту, предъявляемому в сензитивный период жизни. Кроме того, увеличение экспрессии этого гена происходит при сексуальном обучении: это было показано в сенсомоторной коре головного мозга крыс (Bialy et al., 1992) и вомероназальных структурах головного мозга хомяков (Fernandez-Fewell, Meredith, 1994). На крысах (14–21 постнатальный день) было показано, что формирование поведения замиранья в присутствии или предъявлении взрослого самца характеризуется увеличенной экспрессией *c-fos* (Wiedenmayer, Barr, 2001). На мышах (Calamandrei, Keverne, 1994), овцах (Da Costa et al., 1997) и крысах (Lonstein et al., 1998) было получено увеличение экспрессии Fos, связанное с формированием материнского поведения; причем такая экспрессия наблюдалась и у приемных матерей (Calamandrei, Keverne, 1994). Таким образом, экспрессия Fos индуцируется также при формировании видоспецифического опыта, а не только индивидуальноспецифического опыта, связанного с искусственно созданными ситуациями.

Помещение животных в новую для них среду вызывает ориентировочно-исследовательское поведение, направленное, в частности, на поиск и установление безопасных точек пространства, называемых «домашняя база» (Eilam, Golani, 1989). Было показано, что такое обучение также сопровождается экспрессией гена *c-fos* (Anokhin et al., 1991; Handa et al., 1993; Hess et al., 1995b; Kerr et al., 1996; Montero, 1997; Badiani et al., 1998; Radulovic et al., 1998; Wirtshafter et al., 1998; Staiger et al., 2002). У цыплят, помещенных в обогащенную, новую обстановку на 1 час, наблюдалось увеличение уровней мРНК *c-fos* в мозжечке и медиальной части переднего мозга (Anokhin et al., 1991). В сходных экспериментах на крысах была показана экспрессия Fos в медиальной префронтальной, зрительной, цингулярной и теменной коре, гиппокампальных областях CA1 и CA3, передних таламических ядрах и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса (Handa et al., 1993); в зрительных и обонятельных центрах головного мозга (Hess et al., 1995b); в гиппокампе (Kerr et al., 1996); в гиппокампе, ретикулярной формации, мозжечке и соматосенсорной коре (Papa et al., 1993), в зрительном секторе таламических ретикулярных ядер и областях коры головного мозга (Montero, 1997); в коре головного мозга и ядрах стриатума (Badiani et al., 1998); в супрамаммилярной области гипоталамуса (Wirtshafter et al., 1998); в зоне проекции вибрисс соматической коры (Staiger et al., 2002). На мышах было показано, что помещение животных в новую обстановку вызывает экспрессию Fos в ядрах миндалины, гиппокампе и теменной коре (Radulovic et al., 1998).

Поведенческий опыт любого рода, если только этот опыт является новым для организма (т. е. присутствует ситуация рассогласования имеющего опыта с текущей ситуацией), связан с экспрессией гена *c-fos*. Было показано на крысах, что хэндлинг вызывает увеличение уровней мРНК *c-fos* в миндалине (Campeau et al., 1991). После двух недель содержания в темноте, взрослые кошки получали возможность зрительного опыта, что вызывало экспрессию *c-fos* в зрительной коре; еще большая экспрессия после аналогичного опыта наблюдалась у 5-недельных котят, выращенных в темноте (Rosen et al., 1992). Новый зрительный опыт – предъявление новых картинок с трехмерными объектами, вызывал увеличение экспрессии Fos в темпоральной кортикальной области, периринальной коре и вентро-латеральных ядрах таламуса (Zhu et al., 1995b; Zhu et al., 1996); однако, если предъявлялись знакомые объекты по-новому скомбинированные, увеличение Fos-положительных нейронов происходило в постринальной коре и области CA1 гиппокампа (Wan et al., 1999).

Анализ экспрессии Fos в разных моделях научения показывает, что, несмотря на глобальные различия в моделях (в мотивации, целях, моторном обеспечении и пр.), распределения Fos в них часто перекрываются. Однако, несмотря на такие перекрытия, распределение экспрессии Fos по областям нервной системы специфически зависит от того, какое именно научение произошло. Например, от того, на какую сенсорную модальность оно главным образом опиралось, зрение, слух, чувство равновесия, соматическую или химическую чувствительность. Экспрессия Fos происходила в зрительных центрах головного мозга при предъявлении крысам движущихся и неподвижных зрительных образов, причем распределения экспрессии в этих двух случаях не совпадали (Montero, Jian, 1995). Увеличение числа Fos-положительных нейронов сетчатки было показано в экспериментах на цыплятах, когда им предъявлялись движущиеся знакомые точечные рисунки; такого увеличения не наблюдалось, если рисунки были неподвижны (Araki, Namasaki-Britto, 1998). На крысах было показано увеличение числа Fos-положительных нейронов кохлеарных ядер при звуковой адаптации (Kandiel et al., 1999). При предъявлении звуков разной частоты распределения экспрессии Fos соответствовали тонотопии кохлеарных ядер, установленной методом электрофизиологической регистрации и методом меченой глюкозы (Ehret, Fischer, 1991). В инструментальной пищеводобывательной задаче пространственная локализация (в слуховой или зрительной коре) экспрессии Fos зависела от того, какие сигналы являлись значимыми для задачи – слуховые или зрительные (Sakata

et al., 2002). При тактильном раздражении вибрисс экспрессия Fos регистрировалась в соматосенсорной коре крыс (Mack, Mack, 1992; Melzer, Steiner, 1997; Filipkowski et al., 2000). Причем, если все, кроме одной, вибриссы были удалены, то экспрессия наблюдалась в бочонке, соответствующем оставшейся вибриссе (Staiger et al., 2000). У крыс, балансирующих на крутящемся барабане, экспрессия Fos детектировалась в нейронах спинного мозга, мозжечка и ствола головного мозга (Jasmin et al., 1994). При формировании акробатического навыка у крыс экспрессия Fos была показана в моторной коре головного мозга (Kleim et al., 1996). Увеличение уровней мРНК *c-fos* в олифакторных долях головного мозга происходило при формировании у крыс навыка различения запахов (Guthrie et al., 1993; Hess et al., 1995a), причем распределения *c-fos* экспрессии по структурам обонятельных долей при предъявлении разных запахов различались, хотя и перекрывались (Guthrie et al., 1993). Однако ситуации при которой активировалась бы только одна структура и вся целиком (а не распределенные по мозгу наборы нейронов), не бывает никогда.

Время начала экспрессии *c-fos*, по-видимому, не зависит от модели научения, индукция транскрипции может детектироваться уже через несколько минут после ситуации рассогласования, а максимум экспрессии для каждой области может варьировать. Например, в гиппокампе максимум мРНК *c-fos* наблюдался через 45 минут после начала обучения задаче активного избегания в челночной камере, через 90 минут все еще детектировался, а затем уменьшался (Kaczmarek, Nikolajew, 1990). Когда животные подвергались неизбежному электроболевному раздражению в определенной среде уровень мРНК *c-fos* в миндалине головного мозга крыс достоверно увеличивался через 35 минут после электроболевого раздражения (Sampeau et al., 1991). Форма пространственного научения, при котором крысы научались находить в водном лабиринте спасительную платформу, сопровождается повышением уровня *c-fos* mRNA через 30 минут после окончания обучения в гиппокампе и энторинальной коре (Guzowski et al., 2001).

Продолжительность экспрессии белка Fos может быть по-разному выражена в разных структурах при использовании разных моделей научения. При обучении крыс пассивному избеганию электроболевого раздражения в затемненном отсеке максимальное число нейронов, содержащих белок Fos, наблюдалось в базальных ядрах Meunert через два часа после обучения (Zhang et al., 2000). Максимальное число Fos-положительных нейронов детектировалось через 60 минут после окончания сессии научения инструментальному

пищедобывательному поведению в гиппокампе, коре, и ряде подкорковых структур (Bertaina-Anglade et al., 2000). Научение в восьмирукавном лабиринте, вызывало через 90 минут после окончания обучения увеличение числа Fos-положительных нейронов в гиппокампальных областях, энторинальной коре, постринальной коре головного мозга (Vann et al., 2000b), а также в передних таламических ядрах, подставке гиппокампа и прелимбической коре (Vann et al., 2000a).

Затухание экспрессии Fos в течение нескольких дней обучения происходит постепенно и по-разному в разных моделях. Повторяющееся в течение двух дней электроболовое раздражение в определенной экспериментальной клетке вызывает достоверно меньшую, чем после первого сеанса, экспрессию *c-fos* в гиппокампе, миндале и париетальной коре мышей (Radulovic et al., 1998). В задаче зрительной дискриминации в модели пищевого поведения у цыплят уровень мРНК *c-fos* в переднем мозге снижался на второй день научения (Anokhin, Rose, 1991). На крысах было показано, что в задаче звуковой адаптации экспрессия Fos снижалась в кохлеарных ядрах через 24 часа на 50% (Kandiel et al., 1999). У цыплят, помещенных в обогащенную, новую обстановку повторно не наблюдалось увеличения уровней мРНК *c-fos* в мозжечке и медиальной части переднего мозга (Anokhin et al., 1991). На мышах было показано, что повышения белка Fos не наблюдалось в гиппокампе, миндале и кортикальных структурах, когда животные помещались в новую среду ежедневно в течение пяти дней (Milanovic et al., 1998). В задаче инструментального пищедобывательного поведения уменьшение числа структур, экспрессирующих Fos, происходило по мере улучшения навыка в течение пяти дней (Bertaina-Anglade et al., 2000). При научении в водном лабиринте уровень мРНК *c-fos* начал снижаться в гиппокампе и энторинальной коре к седьмому дню обучения (Guzowski et al., 2001). После восьми ежедневных сессий научения активному избеганию электроболового воздействия увеличение уровня мРНК *c-fos* в головном мозге животных, даже плохо обучившихся данному навыку (т. е. получавших большое количество электроболового раздражения), не происходило (Kaczmarek, Nikolajew, 1990). Хэндлинг на 10-й день уже не вызывает увеличение уровней мРНК *c-fos*, например, в миндале (Campeau et al., 1991). Затухание экспрессии Fos может происходить по-разному в разных структурах мозга. Например, в модели пищевого инструментального поведения на пятый день научения экспрессия наблюдалась в гиппокампальных структурах, но не в коре (Bertaina-Anglade et al., 2000).

Добавление какой-либо новизны вновь инициирует экспрессию Fos. Например, после девятого сеанса обучения в случае добавления нового компонента среды – белого звукового шума – экспрессия в коре головного мозга вновь увеличивалась (Nikolaev et al., 1992). Задача активного избегания, в которой нажатие на рычаг приводило к прекращению электроболевого раздражения, также вызывала увеличение экспрессии Fos в моторной коре и гиппокампе головного мозга крыс, несмотря на то, что выполнение этой задачи происходило на 7-й день после начала обучения и единственным отличием явилось увеличение времени, проведенного в экспериментальной клетке (Castro-Alamancos et al., 1992). Если обучение контекстуальному замиранию продолжалось три ежедневные сессии, а еще через три дня предъяснялась эта же обстановка, но без электроболевого раздражения, то обнаруживалось повышение уровней мРНК *c-fos* в более чем 50 кортикальных и субкортикальных структурах (Beck, Fibiger, 1995).

Более полным доказательством того, что формирование нового опыта требует экспрессии непосредственного раннего гена *c-fos*, являются эксперименты по блокированию этой экспрессии при обучении. Введение в вентральный гиперстриатум цыплят антисмысловых нуклеотидных последовательностей *c-fos* (блокирующих возможность синтеза белка-продукта экспрессии этого гена) за 11 часов до обучения пассивному избеганию (предъявление бусины определенного цвета с горьким вкусом) вызывало амнезию, обнаруживаемую во время тестов, проведенных в период начиная с 3-го часа после обучения по 24-й час, причем тестирование через 30 минут такой амнезии не выявило (Mileusnic et al., 1996). Аналогичные эксперименты показали блокирование долговременной памяти при формировании вкусовой аверсии у крыс (Lamprecht, Dudai, 1996) и у мышей (Swank et al., 1996), пассивного избегания электроболевого раздражения в Y-образном лабиринте у крыс (Grimm et al., 1997), ассоциации между звуком определенной частоты и электроболевым раздражением у крыс (Morrow et al., 1999) и при формировании предпочтения места, где вводился морфин (Tolliver et al., 2000). Однако можно предположить, что такая вызванная амнезия не приводит к полному исчезновению специализированных относительно этого опыта нейронов (вероятнее всего, к невозможности актуализации этого опыта), поскольку по распределению Fos-положительных нейронов при напоминании можно сделать заключение, что история формирования этого опыта сохраняется на нейронном субстрате (Амельченко и др., 2012).

Были также проведены исследования поведения мутантных мышей, у которых отсутствовала экспрессия гена *c-fos*. В этом случае данные были весьма противоречивы. С одной стороны, у таких животных наряду с другими дефектами обнаруживалась меньшая подверженность стрессу на внешние раздражители (Johnson et al., 1992; Wang et al., 1992), предполагающая некий поведенческий дефект. С другой стороны, 2 из 11 таких мутантов смогли решить навигационную задачу в водном лабиринте Морриса, а в непрозрачной задаче Т-образного лабиринта поведение мутантных животных достоверно не отличалось от поведения животных дикого типа (Paylor et al., 1994). Однако данные экспериментов, проведенных на мутантных животных, трудно однозначно интерпретировать, поскольку семейство ранних генов весьма обширно, и возможно, что какие-то функции одних генов компенсируются экспрессией других.

Обзор экспериментальных работ, посвященных исследованию экспрессии непосредственного раннего гена *c-fos* при обучении, позволяет сделать два основных вывода. Во-первых, экспрессия этого гена необходимо сопровождает любые модели научения. Кроме гена *c-fos*, индукция и других непосредственных ранних генов (напр., *zif268*, *arc*) в ответ на одинаковые мембранные события также обнаруживается в ситуациях обучения и формирования памяти, благодаря общим центрам связывания на промютерных участках (Davis et al., 2003). Всего известно около 30–40 непосредственных ранних генов, из которых около четверти являются транскрипционными факторами (Lanahan, Worley, 1998). Если животное чему-то научается, то можно с большой долей вероятности говорить о наличии экспрессии ранних генов в отделах нервной системы этого животного. Обратное утверждение не является верным, поскольку экспрессия этих генов может вызываться самыми разными воздействиями, если только эти воздействия проецируются в неожиданное изменение микросреды нейрона. Во-вторых, распределение экспрессии ранних генов по областям мозга специфически зависит от того, какое именно научение произошло. Последний вывод создает параллели между экспрессией ранних генов и изменениями в импульсной активности нейронов.

Обширными являются данные о связи нейронной пластичности, выражающейся в изменении импульсных характеристик нейронов или их координации, и экспрессии этого гена. Так, например, было показано, что после научения пассивному избеганию у цыплят возникали электрофизиологические изменения (увеличенная спонтанная

пачечная активность) в медиальной части вентрального гиперстриатума (Mason, Rose, 1987; Mason, Rose, 1988), именно в этой области наблюдалась экспрессия *c-fos*, связанная с данным обучением (Anokhin et al., 1991). В данной структуре наблюдались также изменения после импринтинга: в экспрессии Fos (McCabe, Horn, 1994) и в импульсных характеристиках нейронов – в появлении спонтанной спайковой активности (Bradford, McCabe, 1994) и изменениях пропорции нейронов, активировавшихся при предъявлении объекта импринтинга (Brown, Horn, 1994; Horn et al., 2001). При обучении крыс вкусовой аверсии на сахарин в ядрах солитарного тракта среди нейронов, избирательно чувствительных к сладкому, наблюдалось увеличение популяции нейронов, изменявших активацию при предъявлении сахараина (Chang, Scott, 1984), в то же время экспрессия Fos избирательно наблюдалась при предъявлении сахараина (Swank, Bernstein, 1994). Области локализации нейронов, изменявших импульсную активность при предъявлении знакомых зрительных объектов при анестезии (Zhu, Brown, 1995) и без нее (Zhu et al., 1995a), перекрывались с областями экспрессии Fos после такого научения (Zhu et al., 1995b). Формирование материнского поведения у овец сопровождалось появлением нейронов в обонятельных луковицах, специфически изменявших импульсную активность при предъявлении запаха ягненка (Kendrick et al., 1992), и экспрессией *c-fos* (Da Costa et al., 1997). При формировании сложного пищедобывательного поведения, требующего анализа акустических сигналов, локализация экспрессии Fos в слуховой коре (Carretta et al., 1999) совпадала с появлением пространственно-временных паттернов активности нейронов, «предсказывавших» дальнейшее поведение (Villa et al., 1999). Распределение нейронов, у которых выявлены изменения импульсной активности, связанные с научением дискриминации запахов (Schoenbaum et al., 1999), перекрывались с распределением экспрессии Fos (Tronel, Sara, 2002). Аналогичные данные были получены для пищедобывательного поведения нажатия на педаль: индукция экспрессии Fos в нейронах при обучении новому навыку (Сварник и др., 2001) происходила главным образом именно в тех областях, которые характеризовались большим числом нейронов, специализированных относительно данного навыка (Gavrilov et al., 1998). Было также показано, что при предъявлении звуковых тонов с частотой 20 или 50 Гц возникала экспрессия Fos в областях нижних бугров четверохолмия (Ehret, Fischer, 1991), соответствующих тем, которые имели данные специализации, установленные при регистрации импульсной активности нейронов (Stiebler, Ehret, 1985; Romand, Ehret, 1990).

Таким образом, экспрессия Fos действительно оказывается связанной с нейронной пластичностью, выражающейся в изменениях импульсной активности нейронов. Связь эта, возможно, заключается в том, что экспрессия раннего гена *c-fos* запускает программу перестройки метаболизма нейронов, а формирование поведенческой специализации нейрона на молекулярном уровне заключается в достижении такого изменения метаболизма нейрона, при котором его участие в определенной группе или пространственно-временном паттерне активности приводит к достижению полезного поведенческого результата целого организма. Известно, что транскрипционный фактор Fos, продукт раннего гена *c-fos*, регулирует экспрессию так называемых поздних генов, содержащих AP-1 элемент (см.: Sheng, Greenberg, 1990). Среди большого числа генов-мишеней транскрипционного фактора Fos можно выделить гены, кодирующие молекулы клеточной адгезии, регулирующие агрегацию и дисагрегацию клеток в процессах консолидации и модификации функциональных систем (см., например: Анохин, 1997).

Необходимо добавить, что индукция экспрессии ранних генов не напрямую связана с генерацией потенциалов действия. В стабильно демонстрируемом, хорошо выученном поведении не наблюдается экспрессии этих генов, однако при этом известно, что специализированные относительно данного поведения нейроны генерируют потенциалы действия. Можно предположить, что только в ситуациях рассогласования, когда нейрон совпадает временем генерации своего потенциала действия с неким новым (для него) составом нейронов (т. е. происходят неожиданные взаимодействия с другими клетками), происходит экспрессия этих генов. При этом было показано, что экспрессия Fos в нейроне связана с генерацией его собственного потенциала действия, поскольку блокада AMPA-рецепторов и/или NMDA-рецепторов не приводит к блокаде индукции Fos, а блокада натриевых каналов – приводит (Schoenenberger et al., 2009).

Если процессы экспрессии Fos в нейронах и процессы формирования поведенческих специализаций в них же связаны, то следует ожидать экспрессию Fos в пренатальном и раннем онтогенезе тогда, когда формируются специализации нейронов относительно филогенетически древних функциональных систем (Зарайская и др., 2004; Лазуткин и др., 2013). Действительно, экспрессии Fos была обнаружена в мозге мышат до и после рождения (Kasik et al., 1987; Smeune et al., 1992). В части структур мозга происходило дальнейшее увеличение экспрессии Fos, однако к постнатальному 10–15-му дню экспрессия значительно падала (Smeune et al., 1992). Экспрессия Fos

была также обнаружена в нервной системе мышей в пренатальном развитии на 12–18-й эмбриональный день (Caubet, 1989).

Кроме того, если экспрессия Fos отражает процессы формирования поведенческих специализаций нейронов, то можно предположить, что по выраженности Fos можно судить о результативности научения. Действительно, в ряде исследований была найдена прямая корреляция между интенсивностью экспрессии Fos и успешностью научения. Было показано (Zhang et al., 2000), что с возрастом увеличивается число попыток, за которые происходит научение избеганию электроболового раздражения в затемненном отсеке, в то же время меньше экспрессия Fos при данном научении. Такие данные согласуются с представлением, согласно которому число преспециализированных нейронов запаса уменьшается с возрастом (Александров, 2005). В инструментальной пищедобывательной задаче было показано, что чем больше прогресс в научении (чем меньше время, потраченное на совершение 15 правильных актов) от первого дня ко второму, тем больше Fos-положительных клеток обнаруживалось в области CA1 гиппокампа после второго дня научения, охарактеризованного авторами как окончательное формирование навыка; другие области не различались (Bertaina-Anglade et al., 2000). Сходные корреляции были получены и для задачи импринтинга (McCabe, Horn, 1994), и для задачи контекстуального замирания (Radulovic et al., 1998). Интересные данные были получены при введении апамина – полипептида, улучшающего научение и память (Messier et al., 1991). У мышей, которым после второй сессии научения инструментальной пищедобывательной задаче был введен апамин внутривнутрибрюшинно, наблюдалось увеличение Fos экспрессии в гиппокампе, по сравнению с животными, которым был введен физиологический раствор или апамин без предварительного тренинга (Heurteaux et al., 1993). Приведенные данные позволяют предположить, что чем больше возможных комбинаций нейронов «тестируется» при обучении (что отражается в большем числе Fos-положительных нейронов), тем быстрее может быть найден такой пространственно-временной паттерн активности, который приводит к достижению необходимого результата или адаптивного соотношения организма со средой.

Экспрессия Fos является одним из компонентов процесса «активации» нейрона, т. е. состояния, приводящего к установлению нового фенотипа (Kaczmarek, Kaminska, 1989) или состояния «компетенции», т. е. готовности к фиксации участия нейрона в новом поведенческом акте (Анохин, Судаков, 1993). Это предположение

переключается с концепцией об экспрессии Fos как «геномном потенциале действия» (Clayton, 2000). Согласно этой концепции, экспрессия ранних генов изменяет статус нейронов в отношении приобретения памяти о последующих событиях. Можно предположить, что такими событиями может быть его участие в скоординированной нейронной группе, обеспечивающей приобретаемое поведение.

Данные литературы показывают, что определенные воздействия, изменяющие микросреду нейронов, такие, как, подведение биологически активных веществ, например ацетилхолина, норадреналина или глутамата (см., например: Шерстнев, 1972; Swadlow, Hicks, 1997), приводят к появлению активаций у ранее молчащих клеток. Аналогично изменения микросреды нейрона, имеющие место при различных воздействиях, приводят к активации экспрессии Fos. Например, индукция экспрессии Fos в нейронах была обнаружена в гиппокампе при введении глутамата и норадреналина под гиппокамп (Kaczmarek et al., 1988). Кроме того, экспрессия Fos индуцируется введением амфетамина (Graybiel et al., 1990; Badiani et al., 1998), кокаина (Graybiel et al., 1990; Moratalla et al., 1993, Pich et al., 1997), никотина (Pich et al., 1997), морфина (Sharp et al., 1995; Bontempi, Sharp, 1997), а также введением антагонистов адренергических рецепторов (Gubits et al., 1989; Stone et al., 1993), NMDA рецепторов (Dragunow, Faull, 1990; Guthrie et al., 1993), GABA рецепторов (Berretta et al., 1997) и агонистов допаминергических рецепторов (Robertson et al., 1989). Такие более грубые нарушения микросреды нейронов, как механические повреждения тканей мозга (Ruppert, Wille, 1987; White, Gall, 1987; Dragunow, Robertson, 1988b; Sharp et al., 1989; Dragunow et al., 1990a; Dragunow et al., 1990b; Herrera et al., 1993; Hughes et al., 1993; Ruzdijic et al., 1993; Weiser et al., 1993) или ишемия (Jorgensen et al., 1989; Onodera et al., 1989), также приводят к экспрессии Fos. Следовательно, можно предположить, что при научении изменения микросреды молчащих нейронов, с одной стороны, связаны с появлением у них специфических активаций, а с другой – с экспрессией ранних генов (в частности, гена *c-fos*), которая является первым этапом каскада процессов, ведущих к специализации. Индукция таких ранних генов, как *c-fos*, *zif268* и *Homer1*, была продемонстрирована в нейронах, появившихся в процессе взрослого нейрогенеза после начальной фазы обучения в водном лабиринте Морриса (Jessberger, Kempermann, 2003).

Число нейронов, экспрессирующих Fos, заведомо избыточно для формирования нейронами новых поведенческих специализаций, т. е. обнаруживается большее число Fos-положительных нейро-

нов, чем нейронов, специфически связанных с данным поведением (Svarnik et al., 2005). Такая избыточность, возможно, является необходимой для селекции нейронов с такими свойствами, которые оптимально обеспечат в составе новой группы адаптивное соотношение организма со средой. Таким образом, полученные данные вписываются в контекст селекционных теорий научения (Edelman, 1978; 1989; Эделмен, 1981; Shvyrkov, 1986; Швырков, 1995) и предлагают возможный механизм молекулярно-генетического обеспечения подобной селекции.

У части Fos-положительных нейронов, детектируемых при научении, возможно, в дальнейшем запускается «запрограммированная клеточная гибель». Результаты ряда исследований (Smeune et al., 1993; Schreiber, Baudry, 1995; Wenzel et al., 2000) дают возможность предполагать, что продолжительная экспрессия c-Fos является частью процессов апоптоза. Было показано (Lemaire et al., 2000), что научение пространственной задаче в водном лабиринте вызывает увеличение числа новых гранулярных нейронов в зубчатой извилине, не изменяя общего числа гранулярных нейронов. Из этих данных можно предположить, что при научении, в частности данной задаче, часть нейронов подвергается апоптозу. Существует гипотеза, согласно которой в случае рассогласования между «метаболическими» потребностями нейрона и его микросредой и при невозможности устранить рассогласование в рамках имеющегося опыта у нейрона имеется, образно говоря, две альтернативы: вовлечение в успешный системогенез или смерть (Александров, 2004). В последнем случае, затянутая экспрессия Fos вызывает экспрессию так называемых генов «смерти», активация которых ведет к гибели нервных клеток (Schreiber, Baudry, 1995). Эти процессы клеточной гибели опосредуются увеличением концентрации кальция в цитоплазме нейрона, который, в свою очередь, зависит от повышения частоты активности нейрона (см., например: Rizzuto et al., 2012).

Изменения экспрессии генов в нейронах происходят еще до того, как сформировалось новое поведение (на стадии рассогласования между имеющимся опытом и текущей ситуацией) и, соответственно, до того, как возникли новые поведенческие специализации нейронов (Svarnik et al., 2015). Можно предположить, что запускаемое рассогласованием или новизной ориентировочно-исследовательское поведение, представляет собой новые комбинации проб, обеспечиваемые новыми комбинациями нейронных групп, следовательно, новыми, неожиданными для нейрона синаптическими взаимодействиями. Было постулировано ранее, что специализация

нейрона обеспечивается избирательной чувствительностью нейрона к определенным синаптическим влияниям, а избирательная чувствительность формируется в соответствии с метаболическими потребностями нейрона (Швырков, 1978, 1995). Известно, что подведение L-глутамата методом микроионофореза (Бобровников, 1986) или малых токов (Fregnac et al., 1992) изменяет импульсную активность нейрона. Следовательно, существует связь между активацией определенных синапсов, метаболическими изменениями внутри нейрона и новым «функциональным синаптическим полем» (Швырков, 1978) или «матрицей потенцированных синапсов» (Соколов, 1969). Такая новая совокупность определенных синаптических взаимодействий возникает при достижении организмом какого-либо адаптивного соотношения со средой и в то же время при достижении нейроном своих клеточных метаболических потребностей. Можно предположить, что изменение метаболизма нейронов происходит на стадии рассогласования при научении, когда нейроны первоначально активируются в новом для них составе. При этом этот новый состав обусловлен, в частности, и тем предыдущим опытом, который реактивируется при выполнении проб периода научения (Сварник и др., 2014).

Таким образом, можно полагать, что значение изменений экспрессии генов заключается в том, что они являются необходимым условием формирования поведенческих специализаций нейронов при научении и реорганизации уже существующих нейронных групп – процесса аккомодационной реконсолидации (Alexandrov et al., 2001). Эти два процесса и лежат в основе модификаций структуры индивидуального опыта при научении. Такого рода модификации обеспечивают реализуемые в течение жизни организма принципы дифференциации и интеграции (Чуприкова, 2011).

«Закрепление» изменений пространственно-временных паттернов активности нейронных групп происходит при участии генетического аппарата клетки и связано с белковыми и структурными изменениями. Довольно давно было показано, что при обучении происходит увеличение РНК (Hyden, Egyhazi, 1962) и белка (Hyden, Lange, 1969) в нейронах. Причем изменения РНК после обучения были также продемонстрированы для глиальных клеток (Hyden, Egyhazi, 1963). А изменения РНК в нейронах и глии могут быть вызваны введением в кровь животных определенных химических веществ (Egyhazi, Hyden, 1961), что свидетельствует о связи процессов обучения с изменениями метаболизма нейронов и глиальных клеток. Приблизительно в это же время было показано, что подавление

синтеза белков приводит к нарушениям процессов формирования памяти (Flexner et al., 1962; Flexner et al., 1963; Davis, Squire, 1984; Stork, Welzl, 1999).

Впоследствии развитие новых методов позволило установить некоторые детали этих процессов, происходящих после обучения. Вслед за волной экспрессии ранних генов (пик которой приходится на 1–2 часа после начала обучения) происходит индукция экспрессии поздних генов, которая запускается транскрипционными факторами – продуктами экспрессии некоторых ранних генов (Анохин, 1997). С использованием метода РНК-микропанелей во многих работах было показано изменение экспрессии большого числа генов при формировании какого-либо поведения. Трехнедельный период беговой активности у крыс приводил к многократному изменению (как увеличению, так и снижению) уровней экспрессии 88 генов из 5000 проанализированных, причем многие из них оказались связанными с функциями нейронной активности, синаптической структуры и нейронной пластичности (Tong et al., 2001). Также было установлено, что часть генов нейронов гиппокампа меняет свою экспрессию в течение суток после обучения условнорефлекторно-му миганию у кроликов (Cavallaro et al., 2001), задаче навигации в водном лабиринте у крыс (Cavallaro et al., 2002), пассивному избеганию у крыс (D'Agata, Cavallaro, 2003), задаче пространственной дискриминации у крыс (Robles et al., 2003), причем большая часть генов снижает свою экспрессию (Cavallaro et al., 2002). Изменения экспрессии части генов были установлены для нейронов коры через несколько часов после исследования новой обогащенной среды у мышей (Rampon et al., 2000). Можно предположить, что формирование нового опыта организма и лежащие за ним процессы формирования новых нейронных групп для нейрона, вовлеченного в эти процессы, означают в некотором смысле его дальнейшую дифференцировку или формирование его нового белкового фенотипа.

Также многократно было показано, что научение сопровождается морфологическими перестройками, которые требуют молекулярно-генетических изменений, причем экспрессия непосредственных ранних генов (в частности, гена *c-fos*) коррелирует с такими морфологическими изменениями (Kleim et al., 1996).

Структурные перестройки после обучения могут выражаться в реорганизации активных зон уже существующих синаптических контактов (Bailey, Kandel, 1993), а также в исчезновении существовавших дендритных шипиков (Lai et al., 2012) и появлении новых (Trachtenberg et al., 2002). Было установлено, что обучение мышей

моторной задаче приводит к появлению в течение часа новых дендритных шипиков у нейронов моторной коры, и обучение второй моторной задаче также приводит к появлению новых шипиков (и в первом, и во втором случае шипики остаются стабильными в течение месяцев), при этом средняя плотность шипиков остается неизменной за счет исчезновения неких других шипиков (Xu et al., 2009).

Эти структурные изменения могут носить и более обширный характер. Так, например, с помощью структурного МРТ было показано, что водители лондонских такси, люди с большим опытом навигации, имеют больший объем серого вещества заднего гиппокампа и меньший объем переднего гиппокампа (гиппокамп – структура, характеризующаяся большим числом нейронов «места») по сравнению с контрольными испытуемыми без опыта вождения такси (Maguire et al., 2000; Woollett, Maguire, 2009). При этом объем гиппокампа коррелировал с длительностью опыта вождения такси (Maguire et al., 2000). Позже было показано, что такие структурные изменения приобретаются после четырехлетнего обучения таксистов для получения лицензии (Woollett, Maguire, 2011). То, что различия опыта приводят к структурным изменениям, показано также на музыкантах (Gaser, Schlaug, 2003) и профессиональных танцорах (Hufner et al., 2011). Сформированные после обучения структурные изменения предположительно обуславливают большую вероятность возникновения того пространственно-временного паттерна нейронной активности, который существовал при приобретении этой памяти.

Интересно, что процессы старения организма, ассоциирующиеся с ослаблениями процессов обучения и памяти, также коррелируют с изменениями экспрессии генов и морфологическими перестройками. Так, например, было показано, что с возрастом пониженной экспрессией отличаются гены, связанные с процессами коммуникации между клетками, метаболизмом энергии, синтеза транскрипционных факторов, синаптической пластичностью; в то же время повышается экспрессия генов, связанных с процессами нейровоспаления, роста, глиальных и синаптических изменений (Blalock et al., 2003).

Нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся когнитивными нарушениями, в частности нарушениями процессов обучения и памяти, также обусловлены нарушениями контактов между нейронами. Болезнь Альцгеймера (одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний) связана с нарушениями каскадов белка предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) (Nagy, 2005). Синтез этого белка имеет существенное значение в периоды развития и созревания мозга, поскольку он во-

влечен в формирование и поддержание синаптических контактов и синаптической пластичности (Kirazov et al., 2001). Ранние стадии этого заболевания характеризуются именно потерей синапсов (Murray et al., 2014).

Таким образом, явление «усиления» синаптической связи между нейронами, выражающееся в повышении вероятности совместной активации двух нейронов, может быть вписано в более широкий контекст формирования нейронных групп или популяций. Такое формирование, вероятнее всего, начинается с активаций нейронов, специализированных относительно предыдущего подходящего опыта. Недостижение запланированных результатов приводит к развитию ориентировочно-исследовательского поведения и ряду пробных актов, к большому количеству комбинаций совместных активаций нейронов. На уровне одного нейрона это должно выражаться в повышенной частоте генерации потенциалов действия и экспрессии ранних генов (Yassin et al., 2010). Было продемонстрировано, что в формируемые нейронные группы при обучении предпочтительно отбираются нейроны с повышенным содержанием белка CREB, которые также являются относительно более «возбудимыми» (Han et al., 2007). Найденные комбинации взаимодействий нейронов предположительно закрепляются через изменение экспрессии генов, белкового состава и нейронных контактов, что суммарно приводит к повышению вероятности совместной активации в будущем.

Процессы функционирования живых организмов отличаются высокой изменчивостью на всех уровнях рассмотрения: поведенческом, клеточном, субклеточном, структурном. Известно, что поведение живого организма варьирует спонтанно и в достаточно широких пределах (Непомнящих, 2010; Непомнящих, 2011). Спонтанные вариации поведения нелинейной природы были продемонстрированы и у беспозвоночных (Brembs, 2011). Была также показана вариабельность спонтанной активности как нейронов в отдельности, так и мозга в целом (Fox, Raichle, 2007; Plenз, Thiagarajan, 2007; Palva, Palva, 2011). Структурные образования, в частности дендритные шипики, также оказались не стабильными структурами, а достаточно подвижными (Bonhoeffer, Yuste, 2002). Около 20% шипиков спонтанно появлялись в течение одного дня, и столько же исчезало (Trachtenberg et al., 2002). Такая временная вариативность, выявляемая на множестве уровней, может быть необходимым условием для последующего отбора подходящих взаимодействий, что, в свою очередь, может являться основанием для процессов продолжительно сохраняющихся изменений индивидуального опыта.

ГЛАВА 4

НЕПРЕРЫВНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОННЫХ ГРУПП

Процент нейронов, высоко активных в коре в какой-либо период времени выполнения какого-либо известного уже организму поведения, составляет обычно не более 5% от общего числа нейронов (см., например: Alexandrov et al., 2000; Сварник, 2003). Если иметь в виду специализацию нейронов мозга относительно того или иного поведения, то в любой момент времени относительно «молчащими» окажутся те нейроны, которые специализированы относительно других видов поведения, не выполняемых в данный момент. Эти нейроны станут высоко активными тогда, когда будут выполняться свои виды поведения. Так же, как мы не реализуем весь свой индивидуальный опыт одновременно, не активируются одновременно все нейроны, составляющие этот опыт. Одновременная активация всех нейронов – это патологическое состояние, называемое эпилептической активностью. Регистрация нейронной активности, например в коре головного мозга мышей, показывает, что в периоды ведения записи бóльшая часть нейронов имеет крайне низкую частоту активации, в том числе такая низкая частота активации наблюдается во время спонтанной активности нейронов (Yassin et al., 2010). В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих в пользу того, что в головном мозге млекопитающих наблюдаются нейроны, демонстрирующие так называемую спонтанную активность (см., например: Hausser et al., 2004). Такая активность может обнаруживаться и при блокаде синаптической передачи и при полной изоляции отдельного нейрона. Изначально такие нейроны были описаны у беспозвоночных (Alving, 1968).

Нейронные активации, по-видимому, продолжаются и вне того поведения, в котором изначально возник определенный пространственно-временной паттерн нейронной группы, что позволяет говорить о продолжающемся формировании опыта и без поведения (рисунок 4). Реактивации определенных ансамблей гиппокампа-

ных нейронов (нейронов «места») были обнаружены у крыс во время остановок между побежками вдоль одного рукава лабиринта (Foster, Wilson, 2006). В концах этого рукава длиной около 50 см располагались кормушки с едой. Животное пробегало из конца в конец этот коридор и собирало еду. Добегая до конца коридора, животное останавливалось на некоторое время. Оказалось, что в этот момент гиппокампальные нейроны, активность которых была связана с определенным местоположением крысы в коридоре, воспроизводили свою активность, причем последовательность их активностей совпадала с той последовательностью, которая наблюдалась во время реального перемещения по рукаву, т. е. последовательность реактиваций нейронных групп воспроизводилась, но реактивация содержала только 1–3 спайка каждого нейрона, занимала меньше секунды и была реверсивной, т. е. реактивация начиналась с последнего, самого ближнего к месту остановки нейрона. В новой обстановке число таких реактиваций было достоверно больше, чем в знакомой (Foster, Wilson, 2006). Позднее в сходном поведении были обнаружены как реверсивные реактивации последовательностей (в течение 250 мсек после побежки), так и прямонаправленные реактивации (за 250 мсек до побежки), причем число прямых реактиваций оказалось в два раза больше, чем реверсивных (Diba, Buzsaki, 2007). Реактивации нейронных последовательностей в гиппокампе были также обнаружены и вне периодов остановок, но, так же как и в предыдущих случаях, во время высокочастотных пульсаций с острой волной (140–200 Гц, sharp-wave ripple), выявляемых в локальных полевых потенциалах (Csicsvari et al., 2007).

Интересно, что у людей также наблюдаются своего рода реактивации образов. Так, например, было показано, что испытуемые, игравшие в Тетрис, сообщали о повторяющихся образах этой игры

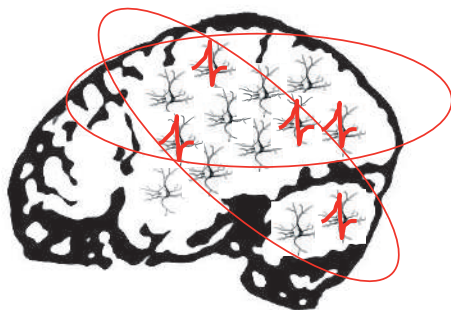


Рис. 4. Снижение активности в реактивирующейся группе нейронов

в периоды непосредственно перед сном; такой же эффект наблюдался и у амнестичных пациентов с двухсторонним повреждением медиальной височной доли, хотя пациенты с таким диагнозом даже не помнили факта игры (Stickgold et al., 2000a).

Судя по анализу возможностей реконструкции траектории животного по активности его гиппокампальных клеток, можно сделать заключение, что активации нейронов «места» вне своего «места» случаются во время всех остановок и замедлений и могут происходить в моменты максимального удаления от своих «полей» (Zhang et al., 1998). Однако чаще всего реактивация последовательности начинается с нейрона ближайшего «места» как во время реактиваций коротких, так и длинных траекторий (Davidson et al., 2009). В то же время реактивация нейронных последовательностей, соответствующих одной обстановке, может возникать и в совершенно иной обстановке (Karlsson, Frank, 2009). Реактивации последовательностей были показаны для линейного трека (Foster, Wilson, 2006; Diba, Buzsaki, 2007), для пищевого поведения в открытом поле (Jackson et al., 2006), для исследовательского поведения в новой и знакомой обстановке (Csicsvari et al., 2007), для пищевого поведения в целомом месте открытого поля (Jackson et al., 2006).

Реактивации нейронных групп, распределенных по нескольким структурам, могут быть продемонстрированы и с помощью метода картирования экспрессии непосредственного раннего гена *arc*. Известно, что мРНК данного гена детектируется через 5 минут после приобретения нового опыта в ядрах нейронов и через 30 минут в цитоплазме (Guzowski et al., 1999). Таким образом, можно оценить вовлеченность нейронов в повторные активации. Картирование активности данного гена было осуществлено сразу после помещения крыс в новую обстановку и после периода «отдыха» (Gheidi et al., 2012). В этих исследованиях было показано, что во время периода отдыха с большой вероятностью реактивируются те же нейронные группы, которые были активны при обследовании новой обстановки (однако число реактивирующихся нейронов составляет приблизительно 25% от первоначального состава). При этом реактивация нейронов обнаруживается в области CA1 и CA3 гиппокампа и в нескольких корковых структурах (Gheidi et al., 2012).

Обнаружилось, что реактивация нейронных групп или воспроизведение определенных пространственно-временных паттернов происходит и под наркозом. Так, например, при соматосенсорной или слуховой стимуляции крыс, находящихся под уретановым наркозом, выявлялись специфические пространственно-временные

паттерны активности в соматосенсорной и слуховой коре, которые затем спонтанно воспроизводились (Bermudez Contreras et al., 2013).

Было показано, что реактивации в периоды отдыха с течением обучения становятся более сходными с реальными активациями во время побегов (Jackson et al., 2006). При последовательных помещении в одну и ту же обстановку было замечено, что реактивации достоверно снижены после самой первой сессии дня, но затем проявляются в течение всех сессий (Karlsson, Frank, 2009). В задаче выбора направления в Т-образном лабиринте в точках принятия решения (относительно направления побежки) нейроны гиппокампа грызунов попеременно реактивировались в последовательностях, соответствующих возможным побегам в левом и правом рукаве, но при этом реактивации не совпадали по времени с высокочастотными пульсациями, как в предыдущих случаях (Johnson, Redish, 2007). В похожей задаче было отмечено, что скоординированность активаций нейронов во время высокочастотных осцилляций выше в случае последующих актов-побегов в правильном направлении, чем в случае неправильных актов (Singer et al., 2013). Высокочастотные пульсации (вероятно, и повторные активации нейронных специфических паттернов) являются необходимым звеном для формирования памяти. Было показано, что селективное подавление таких пульсаций после обучения приводит к нарушениям памяти относительно задачи пространственной навигации (Girardeau et al., 2009; Ego-Stengel, Wilson, 2010). Подавление активности нейронов области CA3 гиппокампа у трансгенных мышей в течение четырехнедельного периода после обучения условнорефлекторному замиранию приводит к ухудшению памяти об опасной обстановке, а также к снижению выраженности высокочастотных осцилляций и реактиваций специфических нейронных пар области CA1 гиппокампа во время состояний сна или спокойного бодрствования (Nakashiba et al., 2009). Нарушения как нейронных реактиваций, так и памяти наблюдаются у мышей, подверженных судорожной активности (Tyler et al., 2012), которая, по-видимому, может «стирать» необходимые пространственно-временные паттерны, поскольку это состояние характеризуется высокочастотной активностью всех нейронов. Было также отмечено, что у пожилых крыс, демонстрирующих ухудшения памяти в пространственных задачах, наблюдается снижение выраженности реактиваций специфических нейронных последовательностей в гиппокампе во время периодов спокойного бодрствования после тренировки, причем чем лучше воспроизводилась последовательность, тем лучше впоследствии оказывалась память

(Gerrard et al., 2008). Неоднократно отмечалось, что реактивации во время периодов неактивности животного характерны не только для областей гиппокампа и что воспроизведение нейронных паттернов могут наблюдаться во многих, если не во всех, областях мозга (см., например: O'Neill et al., 2010; Buhry et al., 2011).

Воспроизведение активности нейронов, специализированных относительно поведения в определенной задаче, неоднократно было показано во время периодов задержки, требующих поддержания памяти между какими-либо ключевыми событиями для выполнения задачи. Например, такие данные об активности нейронов были получены для периодов между демонстрацией зрительного целевого объекта и тестового объекта у обезьян в срединной височной области (Bisley et al., 2004); между презентацией запаха-образца и тестовым запахом (MacDonald et al., 2013) или предъявлением объекта и ассоциированным (или неассоциированным) с ним запахом (MacDonald et al., 2011) у крыс в гиппокампе.

Процесс принятия решений, по-видимому, всегда требует некоторого «проигрывания в уме» или реактивации нейронов используемого индивидуального опыта. Так, например, в задаче, где кролик должен был выбирать для нажатия одну или вторую педаль, было показано, что непосредственно перед открытием заслонки, закрывающей педали, происходит реактивация тех нейронов, которые специализированы относительно данного поведения нажатия на педаль. Наборы активирующихся нейронов при актуализации систем «во внутреннем плане» и реализации «внешнего» поведения хотя и перекрывались, но оказались не идентичны (Рождествин и др., 2015). В задаче выбора направления у крыс в Т-образном лабиринте было продемонстрировано, что нейроны вентрального стриатума, имеющие специфические активации при пищевом подкреплении, активируются и в точках принятия решения перед поворотом направо или налево, причем частота их активации выше, чем у нейронов, не имеющих таких специфических активаций при предъявлении пищи (van der Meer, Redish, 2010).

Последние результаты относительно реактивации нейронных групп показали, что определенная последовательная активность нейронов «места» наблюдается еще до того, как животное попадает в линейный трек в первый раз (Dragoi, Tonegawa, 2011; Dragoi, Tonegawa, 2013). Такие результаты могут свидетельствовать в пользу того, что в мозге происходит непрерывная генерация последовательных активаций нейронных групп, и если такая генерация совпадает с попаданием в новую обстановку, то она может становиться для нее

специфической. Возможно, мозг занят именно реактивациями, воображая элементы прошлого, а вероятнее всего, только элементы возможного будущего (память о будущем (Ingvar, 1985)), основываясь на элементах прошлого. То, что нам кажется настоящим, на самом деле неотделимо от будущего, поскольку «когнитивное настоящее», по-видимому, занимает не более 20 мс (Dudai, 2002), а любое, даже простое действие занимает более длительные периоды времени (Dudai, 2009).

Повреждения гиппокампа влекут за собой как невозможность запоминания или реконструкции прошлого (Scoville, Milner, 1957), так и невозможность воображения или реконструкции будущего (Hassabis et al., 2007). Было установлено, что пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, характеризующейся нарушениями памяти, также испытывают сложности с воображением прошлых и будущих событий (Addis et al., 2009). Такие же сложности испытывают пациенты с временной глобальной амнезией (Juskenaite et al., 2014) и рассеянным склерозом (Ernst et al., 2014). Судя по всему, такие дефекты могут появляться и просто с возрастом (Addis et al., 2008; Gaesser et al., 2011; Schacter et al., 2013).

Еще одним примером активации нейронов без выполнения того поведения, относительно которого они специализированы, может быть феномен «зеркальных» нейронов. Этот феномен заключается в активации нейронов, связанных с тем или иным опытом, при наблюдении за реализацией этого опыта у другой особи. Впервые такие нейроны были описаны у кроликов, которые были обучены нажимать на педаль для получения пищи, но не выполняли пищевое поведение, а только наблюдали за тем, как это поведение выполняет второй кролик. Максимальное изменение активности таких нейронов в сенсомоторной коре первого кролика (полностью неподвижного) наблюдалось при захвате пищи в кормушке вторым кроликом (Швыркова, Андрушко, 1990). Было неоднократно показано, что наблюдение за выполнением какой-либо задачи обученным животным способствует формированию собственного опыта относительно данной задачи (см., например: Olsson, Phelps, 2007; Гаврилов, 2009; Isbaine et al., 2015)

Похожие «зеркальные» нейроны обнаруживаются и в премоторной коре обезьян. Частота активности этих нейронов увеличивается и при выполнении целенаправленных актов (протягивание руки, захват целевых объектов и др.), и при наблюдении за тем, как люди выполняют похожие действия, направленные на эти объекты. Микростимуляция в местах регистрации данных нейронов приводила

к движениям руки и пальцев, т. е. эти нейроны имели свойства, характерные для моторных нейронов (di Pellegrino et al., 1992). Позднее были обнаружены нейроны, демонстрирующие специфические активации при выполнении манипуляций губами у обезьян и при наблюдении за похожими манипуляциями человека (Ferrari et al., 2003).

Наличие «зеркальных» нейронов было продемонстрировано и у человека. Существенная часть нейронов в дополнительной моторной области, гиппокампе, передней цингулярной коре, энторинальной коре и миндалине активировалась как при выполнении захвата объектов рукой, так и при наблюдении за выполнением этого действия другими. Аналогичные результаты были получены и для поведения наблюдения за демонстрациями лицевых экспрессий (Mukamel et al., 2010).

У обезьян были обнаружены «зеркальные» нейроны, активность которых увеличивалась и в том случае, если часть действия человека (собственно захват рукой целевого предмета) была скрыта за непрозрачным экраном (Rizzolatti et al., 2001). Однако знание ситуации проявлялось у обезьяны в подобных активациях нейронов. Можно предположить, что обезьяна представляла, что происходит за непрозрачным экраном.

Любые виды мыслительной деятельности или воображения также, по-видимому, сопровождаются реактивацией нейронных групп, специализированных относительно того опыта, который мысленно воспроизводится. Картирование активности мозга человека показывает, что существует сходство паттернов активации мозга при сознательном воображении моторных действий и их реальном выполнении (Jeannerod, Decety, 1995). На обезьянах было показано, что активность нейронов дорзальной премоторной коры при наблюдении за выполнением последовательности действий кем-то другим и при собственном выполнении такой последовательности почти полностью совпадает (Cisek, Kalaska, 2004). Было показано, что достаточно вообразить себе некий объект – и вероятность распознавания этого объекта как реально увиденного возрастает при дальнейшем тестировании (см., например: Schacter, Slotnik, 2004).

Эксперименты с воображением проводились на водителях лондонских такси. Оказалось, что воображение маршрута сопровождается повышением активности нейронов гиппокампа, детектируемых с помощью позитронно-эмиссионной томографии, и связанных с ним структур в отличие от нетопографических задач, не требующих воспроизведения последовательностей определенных мест пространства (Maguire et al., 1997).

В экспериментах с регистрацией нейронной активности у человека было показано, что «обдумывание концепта» какого-либо известного для испытуемого лица (как правило, знаменитости, как, например, Мерлин Монро) коррелирует с увеличением частоты активности нейрона именно этого «концепта» (Cerf et al., 2010). Сначала у испытуемых в энторинальной коре, парагиппокампальной коре, миндалине и гиппокампе производили поиск нейронов, активных при предъявлении изображения какого-либо известного человека, а затем одновременно предъявлялись два изображения двух известных лиц, наложенные друг на друга. На экране одно или другое изображение могло проявляться в зависимости от частоты активности соответствующего нейрона, а пациенты получали инструкцию «непрерывно думать о том, кто представлен на этом изображении». Оказалось, что испытуемые могут контролировать проявление на экране необходимого изображения за счет изменения активности своих нейронов, имеющих специфические активации относительно той или иной известной знаменитости (Cerf et al., 2010).

На основании огромной базы данных отчетов о текущем содержании мыслительной деятельности разных людей в случайные моменты времени было показано, что практически в половине случаев текущие размышления не связаны с той деятельностью, которую осуществляет человек (Killingsworth, Gilbert, 2010). Можно предположить, что после формирования подходящего пространственно-временного паттерна активности нейронных групп реактивация этого паттерна воспроизводится время от времени. Такие реактивации лежат в основе спонтанных припоминаний. Причем чем короче период после формирования, тем вероятнее реактивация этого паттерна.

У человека, по-видимому, эти периоды могут исчисляться годами. Например, в случае временной глобальной амнезии потеря памяти распространялась на последние 20–30 лет (Bartsch, Butler, 2013). Можно предположить, что чем «старее» память, тем реже она реактивируется и тем сложнее ее потерять. Впервые представление о том, что относительно недавняя память (следовательно, более сложная и более осознаваемая) подвержена большему влиянию вследствие какой-либо патологии, было сформулировано в виде закона «регрессии памяти» Т. Рибо (см.: Poirier et al., 2012).

Феномен спонтанной реактивации и накопление смешивающих пространственно-временных паттернов нейронной активности могут лежать в основе появления усталости и снижения когнитивных способностей в условиях депривации сна (Engle-Friedman, 2014). Продолжительные периоды бодрствования приводят к тому,

что при тестировании испытуемые демонстрируют больше эпизодов фальшивой памяти, чем испытуемые контрольных групп (Diekelmann et al., 2008).

Реактивация нейронных групп происходит не только в периоды осознаваемого воображения у человека или остановок и сниженной активности у животных (Эти периоды у животных, возможно, тоже заняты не просто «проигрыванием», а «воображением»), но и во время сна.

Сон не является однородным процессом. Понятие «сон» включает в себя несколько различающихся стадий. Наиболее простое деление – это деление на «медленноволновой сон» (когда в ЭЭГ присутствуют «медленные» волны, характеризующиеся низкой частотой и высокой амплитудой) и «сон быстрых движений глаз» (когда регистрируются быстрые, скоординированные движения глаз и ЭЭГ волны с низкой амплитудой и высокой частотой) (Aserinsky, Kleitman, 1953). Эти два периода сна различаются и по нескольким другим физиологическим параметрам. Например, во время медленноволнового сна температура мозга и интенсивность мозгового кровотока падают, а во время сна быстрого движения глаз и температура мозга, и интенсивность мозгового кровотока, наоборот, увеличиваются. В течение ночи человек несколько раз проходит эти стадии сна, причем в начале ночи большая часть времени – это стадии медленноволнового сна (выделяют четыре стадии медленноволнового сна), а вторая половина ночи в большей степени характеризуется стадиями быстрых движений глаз.

Впервые реактивации нейронных групп были показаны у крыс после пищевого поведения в экспериментальном боксе или восьмирукавном лабиринте, где еда разбрасывалась случайно (Pavlides, Winson, 1989). В таком поведении выбиралась пара гиппокампальных нейронов «места» с неперекрывающимися «полями», а на следующий день животному ограничивали посещение одного «поля», но не другого. Анализ реактиваций во время последующего сна показал, что только нейрон того «места», которое животное посещало, увеличивает свою частоту активаций, но не второй нейрон из этой пары (Pavlides, Winson, 1989). Нейроны, которые имели тенденцию активироваться вместе при обучении пространственной задаче, также активировались синхронно во время медленноволнового сна, следующего за обучением; причем такой совместной активности не наблюдалось в период сна до обучения (Wilson, McNaughton, 1994). Наконец, было показано, что порядок или последовательность активаций нейронов гиппокампа во время периода сна (следующий

щего за обучением) соответствует последовательности реальных перемещений животного при обучении пространственной задаче (Skaggs, McNaughton, 1996; Louie, Wilson, 2001). Не только нейроны гиппокампа вовлечены в воспроизведение специфических последовательностей во время сна. Так, например, были показаны совместные реактивации нейронов гиппокампа и зрительной коры во время периодов медленноволнового сна (Ji, Wilson, 2007). Ускоренное воспроизведение последовательности активаций нейронов, специфических для определенных мест пространства, было также продемонстрировано во время сна и в префронтальной коре (Euston et al., 2007). В префронтальной коре в периоды сна также были обнаружены реактивации нейронных последовательностей, наблюдавшиеся в большей степени после усвоения правила выбора того или иного рукава лабиринта, но не до того, как правило было усвоено (Peurache et al., 2009). У певчих птиц (зебровых амадин) в периоды сна после дневного исполнения видовой песни также наблюдались реактивации специфических последовательностей нейронов вокального центра, соответствующие реальным последовательностям, регистрируемым во время исполнения этой песни (Dave, Margoliash, 2000).

Феномен реактивации во время сна также был показан на людях с использованием методов регистрации активности общемозгового уровня. Испытуемые, обучавшиеся задаче выполнения действия в ответ на сигнал, демонстрировали сходный паттерн активации мозга (выявленный с помощью позитронно-эмиссионной томографии) как при выполнении этой задачи, так и во время сна быстрых движений глаз после тренировки этого навыка (Maquet et al., 2000). Во время медленноволнового сна после обучения навигации в виртуальном городе у испытуемых наблюдалась реактивация (оцениваемая по мозговому кровотоку с помощью фМРТ) тех зон мозга, которые были активны во время самой навигации, причем чем выше было совпадение этих активностей, тем лучше испытуемые справлялись с навигацией на следующий день (Peigneux et al., 2004). При регистрации нейронной активности у животных реактивации специфических нейронных групп после обучения были продемонстрированы как во время медленноволнового сна (Wilson, McNaughton, 1994; Nadasdy et al., 1999; Lee, Wilson, 2002), так и во время стадии «быстрых движений глаз» (Louie, Wilson, 2001), однако корреляция нейронной активности между поведением и медленноволновым сном гораздо выше, чем между поведением и сном «быстрых движений глаз» (Kudrimoti et al., 1999). Это, по-видимому, может лежать в основе того, что разные периоды сна различаются по степени связан-

ности снов с реальностью: медленноволновой сон характеризуется в большей степени логичными и реальными событиями, чем сон «быстрых движений глаз» (Hobson, Pace-Schott, 2002).

Вероятность совместной реактивации (в периоды до 50 мсек) пары нейронов области CA1 гиппокампа (а также CA1-CA3 нейронных пар), имеющих специфические активации в соседних точках пространства, возрастает в периоды сна после сессии исследования нового пространства по сравнению с периодом сна до этого исследования, причем чем чаще эти места посещались животным, тем больше таких реактиваций во сне обнаруживалось (O'Neill et al., 2008). Интересно, что после обучения степень реактивации мозга в период сна «быстрых движений глаз» может напрямую зависеть от успешности приобретения зрительно-моторного навыка (Reigneux et al., 2003). Число воспроизведений во время периода сна позволяет предсказывать успешность последующего воспроизведения навыка поиска целевых местоположений у крыс (Dupret et al., 2010).

С одной стороны, нейронные реактивации во время сна связывают с феноменом сновидений. Как реактивации нейронных паттернов выявляются преимущественно в первый период сна у животных, а затем эффект совместной активности постепенно снижается с каждым последующим периодом сна (Wilson, McNaughton, 1994), так же у людей сновидения связаны в большей степени с событиями того дня, который непосредственно предшествует анализируемому периоду сна (Blagrove et al., 2011). Сновидения не содержат целиком эпизодов предыдущего дня: сновидения с таким содержанием составляют только около 1–2% снов (Schwartz, 2003). Однако 51% снов содержит хотя бы один аспект реального эпизода из жизни (Fosse et al., 2003). Несмотря на распространенное мнение, что люди видят сны только во время стадии быстрых движений глаз, испытуемые, разбуженные во время медленноволнового сна, могут давать отчеты о сновидениях (Cavallero et al., 1992). Медленноволновой сон в большей степени связан с воспроизведением реальных эпизодов, чем сон быстрых движений глаз, который в большей степени абстрактен и меньше связан с реальными источниками (Wamsley, Stickgold, 2011). Когда испытуемому предлагалась задача виртуального лабиринта, то оказалось, что выполнение этой задачи пять часов спустя после обучения было лучше, если в этот пятичасовой период им снилась данная задача во время дневного сна (Wamsley et al., 2010).

С другой стороны, нейронные реактивации в периоды сна предположительно лежат в основе явления улучшения памяти после

сна. Такое явление было многократно показано на поведенческом уровне для разных форм памяти: декларативной, перцептивной, моторной. В задаче на декларативную память испытуемым давали в 22 часа список слов на иностранном языке для запоминания, а затем тестировали их после трехчасового периода сна (в 2 часа ночи). Оказалось, что число слов, которые они смогли вспомнить, было больше, чем у тех испытуемых, которым не давали спать после запоминания слов, и больше, чем у тех испытуемых, которых протестировали сразу после окончания процедуры запоминания (Drosopoulos et al., 2005). Подобным образом сон улучшал навык перцептивного распознавания. Испытуемым необходимо было распознать изменение определенного паттерна, например, локализовать расположение косых палочек среди горизонтальных (Stickgold et al., 2000b). Когда у испытуемых тестировали этот навык через 24 часа, то они тратили на обнаружение измененного паттерна столько же времени, сколько им требовалось для этого сразу после единственной сессии обучения. Однако если в этот 24-часовой промежуток времени они провели во сне хотя бы 6 часов, то во время теста фиксировалось спонтанное достоверное улучшение данного навыка, т. е. нехарактерный паттерн палочек обнаруживался испытуемыми быстрее (Stickgold et al., 2000b). Спонтанное улучшение после сна случается и с моторными навыками. Испытуемым предлагалось разучить определенную последовательность нажатия клавиш с использованием двух рук (Kuriyama et al., 2004). Например, сначала клавиша номер четыре указательным пальцем левой руки, затем шестая клавиша средним пальцем правой руки, затем первая клавиша мизинцем левой руки и т. д. Испытуемым требовалось около десяти попыток для того, чтобы достичь такого уровня выполнения данного навыка, при котором дальнейшего улучшения уже не происходило. Однако если за последней попыткой следовал период сна, то затем испытуемые демонстрировали достоверное спонтанное улучшение данного навыка. Причем улучшение касалось какой-то проблемной точки. Например, если испытуемый испытывал трудности с седьмой позицией в последовательности, то именно эту клавишу он начинал нажимать быстрее, чем до периода сна (Kuriyama et al., 2004).

Известно также, что депривация сна приводит к нарушениям памяти. Например, депривация грызунов в период до нескольких часов после обучения вызывала снижение памяти при тестировании в задаче поиска скрытой платформы в водном лабиринте Морриса (Smith, Rose, 1996) и в задаче условно-рефлекторного замирания

на обстановку (Graves et al., 2003) и на условный сигнал (Kumar, Jha, 2012).

Улучшения памяти связаны, вероятнее всего, не с реактивацией как таковой, а с реорганизацией нейронной активности во время сна (Dang-Vu et al., 2010). Было показано, что сон приводит к увеличению активности ряда зон мозга испытуемых при припоминании выученных изображений относительно контрольной группы с депривацией сна (Sterpenich et al., 2007). Изменения паттерна активности мозга были также показаны при выполнении задачи дискриминации зрительных паттернов после сна по сравнению с выполнением этой задачи без промежуточного периода сна (Walker et al., 2005b). Сходные изменения отмечались и для мозгового паттерна активности, связанного с выполнением моторной задачи (Walker et al., 2005a). После формирования навыка манипулирования передней лапой у крыс в период медленноволнового сна наблюдалась высокосинхронизированная реактивация нейронов, специфических для этой задачи, причем у этих нейронов во время следующей сессии обучения обнаруживалось смещение времени начала активации при выполнении данной задачи (Ramanathan et al., 2015).

Согласуется с гипотезой реорганизации нейронной активности и непрерывающихся процессов модификаций опыта и данные об изменении экспрессии генов в периоды сна (Cirelli, 2009), в том числе увеличение уровня экспрессии непосредственного раннего гена *zif268*, индуцируемого ситуациями научения (Ribeiro et al., 1999). Было показано, что введение животным блокатора синтеза белка во время сна приводило к нарушениям памяти при выполнении некоторых задач (Gutwein et al., 1980; Seibt et al., 2012). Также было установлено, что трансгенные мыши с уменьшением активности фермента киназы А (части каскада внутриклеточных событий при обучении) имеют нарушения в количестве медленноволнового сна и сна «быстрых движений глаз», а также нарушения долговременной памяти (Hellman et al., 2010).

Кроме изменения экспрессии генов и молекулярных каскадов в нейронах во сне происходят и структурные изменения. Сон, например, способствует увеличению числа дендритных шипиков после моторного обучения, причем блокада NMDA рецепторов перед сном приводит к отсутствию этого увеличения (Yang et al., 2014). В других работах было показано, что периоды сна, наоборот, связаны с потерей дендритных шипиков (Maret et al., 2011) на ранних этапах онтогенеза, что может свидетельствовать в пользу гипотезы

синаптического гомеостаза (Frank, 2012), согласно которой число шипиков всегда остается приблизительно постоянным.

Было показано, что в мозге бодрствующей мушки-дрозофилы в процессе обучения (пребывание в социально обогащенной среде) обнаруживается большее по сравнению с ситуацией без обучения число контактов между нейронами, а период сна «возвращает» это число к исходному уровню (Bushey et al., 2011). Вероятно, что обучение может приводить к формированию избыточного числа синаптических контактов между нейронами, а во сне происходит отбор и сохранение необходимых.

Можно предположить, что во время сна происходит как исчезновение, так и появление новых синаптических контактов, приводящее к возникновению новых комбинаций нейронов, лежащих в основе нового элемента индивидуального опыта. Это означает, что во время сна происходят (или продолжают происходить) процессы обучения или формирования нового индивидуального опыта. В рамки данного предположения укладывается и то, что в ранние периоды онтогенеза общая продолжительность сна больше (Wilhelm et al., 2012). Это выглядит логичным, если считать, что с возрастом уменьшается число новых для организма ситуаций, в которых мы обучаемся чему-то новому.

Неоднородность сна, наличие медленноволнового периода сна и сна быстрых движений глаз позволяет предполагать, что стадии сна соответствуют разным этапам реорганизации памяти (Rasch, Born, 2007). Периоды сна, которые характеризуются медленноволновой активностью мозга, могут соответствовать реактивациям тех нейронных ансамблей, которые были активны при приобретении памяти, а периоды быстрых движений глаз характеризуются реорганизацией нейронных популяций и могут включать в себя и активность тех нейронов, которые не были вовлечены на этапе приобретения опыта (Ribeiro, Nicolelis, 2004). Для выполнения нормальной когнитивной деятельности важна не столько общая продолжительность сна, сколько отсутствие прерывистости сна (Wilckens et al., 2014).

Реорганизация нейронной активности во сне может лежать в основе феномена инсайта или озарения – внезапного понимания ситуации или обнаружения решения. Интересные идеи и решения могут приходить во сне. Отто Леви приснился, например, протокол его знаменитого эксперимента: «Я проснулся, включил свет и на клочке бумаги набросал несколько записей. Затем я снова заснул. В 6 часов утра я припомнил, что прошедшей ночью я записал что-то очень важное, но я не смог разобрать написанное. Следующ-

щей ночью в 3 часа эта идея снова ко мне вернулась. Это был дизайн эксперимента, доказывающего гипотезу химической передачи, высказанную мной 17 лет назад. Я немедленно поднялся, пошел в лабораторию и провел простой эксперимент с лягушачьим сердцем точно так, как мне это приснилось...» (см.: Valenstein, 2002). В 1936 г. за серию таких работ Отто Леви был удостоен Нобелевской премии.

Возникновение инсайта было смоделировано экспериментально. Испытуемым предлагалась последовательность из восьми позиций, и каждая позиция содержала одну из трех цифр (например, 1, 4 или 9, т. е. последовательность могла выглядеть следующим образом: 19411944) (Wagner et al., 2004). Из этой последовательности было необходимо составить вторую последовательность, основываясь на двух правилах: если цифры рядом одинаковы, то во второй последовательности следует поставить такую же цифру, а если разные, то ту, которой не было, т. е. третью цифру. Испытуемые не знали, что у получающейся последовательности вторая половина является зеркальным отражением первой. Если испытуемый уже получил в создаваемой последовательности 9, 1, 4, то следующие цифры должны быть 4, 1, 9. При тестировании через несколько часов оказалось, что только около 20% испытуемых догадалось об этой закономерности. Однако если на эти несколько часов приходился период сна, то число догадавшихся испытуемых достигало 60% (Wagner et al., 2004). Также было показано, что сон способствует переходу имплицитного понимания ситуации к эксплицитному знанию (Fischer et al., 2006).

Таким образом, сон не является периодом отдыха, во всяком случае для мозга. По-видимому, сон возникает не из-за физической, мышечной усталости и не направлен на ее снятие, для этого было бы достаточно периода неактивности без «потери сознания». Увеличение умственной нагрузки (например, ситуация обучения) в отличие от физической приводит к изменению различных параметров сна. Так, например, было показано, что обучение в водном лабиринте Морриса приводит к увеличению продолжительности фазы сна быстрых движений глаз, при этом контрольные животные, проплывшие такое же расстояние, не показывают такого увеличения (Smith, Rose, 1997), а обучение условно-рефлекторному замиранию приводит к увеличению длительности фазы медленноволнового сна (Hellman, Abel, 2007). Обучение также может изменять интенсивность фазы «быстрых движений глаз», измеряемых по плотности глазных движений (Smith et al., 2004) и изменять плотность веретенообразных пульсаций (осцилляции диапазона 12–15 Гц, детек-

тируемых по ЭЭГ) в периоды медленноволнового сна у человека (Gais et al., 2002) и у животных (Eschenko et al., 2006). В то же время улучшение памяти после периода сна может коррелировать с длительностью фазы медленноволнового сна (Stickgold et al., 2000b; Takashima et al., 2006) и длительностью фазы «быстрых движений глаз» (Stickgold et al., 2000b), а также с количеством веренообразных пульсаций (Gais et al., 2002) и островолновых высокочастотных осцилляций (Eschenko et al., 2008).

Реактивация нейронных групп во сне может выполняться и направленным образом. Так, например, было показано, что воспроизведение определенных звуков, ассоциированных с определенными местами пространства во время обучения, во время периодов сна у крыс приводит к реактивации тех нейронных ансамблей, которые были связаны с этим обучением (Bendor, Wilson, 2012). Такие реактивации во сне могут приводить к возникновению «ложной» памяти у людей. Когда испытуемые обучались ассоциировать определенные звуковые комбинации с эмоциональными лицами, то подача этих же звуковых сигналов в фазу быстрых движений глаз (во время периода сна, следующего за обучением) приводила как у улучшению распознавания при последующем тесте, так и к возникновению «ложной» памяти, причем подача этих звуковых сигналов во время второй стадии сна не давала такого эффекта (Sterpenich et al., 2014). В то же время были получены данные, согласно которым направленная реактивация памяти (например, специфическим запахом) во время фазы медленноволнового сна, но не сна быстрых движений глаз приводила к улучшению памяти (Rasch et al., 2007; Cordi et al., 2014). Такие улучшения памяти после направленной реактивации нейронных ансамблей во время медленноволнового сна были показаны и на животных (Barnes, Wilson, 2014).

Таким образом, можно предположить, что мозг во сне, как и в любое другое время, занят воображением, выполняющим прогностическую функцию, но в периоды сна это становится наиболее заметно (Wamsley, Stickgold, 2010).

Известно, что реактивация памяти переводит ее в состояние, в котором она может быть подвергнута действию амнестических агентов. В качестве таких агентов могут выступать гипотермия (Mactutus et al., 1979; Richardson et al., 1982; Sekiguchi et al., 1997), ингибиторы синтеза белка (Judge, Quartermain, 1982; Nader et al., 2000), блокаторы NMDA рецепторов (Przybylski, Sara, 1997; Summers et al., 1997), антагонисты бета-адренергических рецепторов (Przybylski et al., 1999). Каскады внутриклеточных событий после

реактивации памяти в целом похожи на те, что происходят при первоначальном приобретении памяти, однако могут быть и отличия (Sara, 2000; Berman, Dudai, 2001), поскольку обнаруживаются отличия между амнестическими эффектами ингибиторов синтеза белка после первоначального приобретения памяти и после реактивации памяти (Anokhin et al., 2002).

В настоящее время считается, что любая, сколь угодно «старая» память может быть подвергнута реорганизации через напоминание и реактивацию того нейронного ансамбля, который был связан с ее приобретением, однако ключевым аспектом реорганизации памяти является наличие новизны при реактивации (см., например: Dudai, 2012). Если крыс обучать в модели условно-рефлекторного замирания, а на следующий день напоминать им об этой ситуации с использованием только условного сигнала (но не электрокожного раздражения), то последующее за этим электроконвульсивное воздействие на мозг (нарушающее специфические пространственно-временные паттерны активации нейронных групп) «сотрет» это воспоминание (Misanin et al., 1968). Также было показано, что реверсивное введение лидокаина в миндалину мышам после реактивации их памяти об опасной обстановке, где им наносили электрокожное раздражение, приводило к нарушению выполнения этого выученного навыка (Tzeng et al., 2012).

Предположительно именно реорганизацией памяти после ее реактивации могут быть объяснены факты, свидетельствующие о несовершенстве памяти. Так, например, воспоминания о том, где и как испытуемые узнали о взрыве взлетающего космического корабля «Челленджер», декларируемые на следующий день после события и через два с половиной года после события, как оказалось, могут существенно различаться, при этом уверенность у опрашиваемых в правильности своих воспоминаний оказалась почти максимальной при втором опросе (Neisser, Harsch, 1992).

Явление реконсолидации памяти позволяет направленно конструировать воспоминания у людей предположительно путем активации уже существующих нейронных групп, лежащих в основе какого-либо воспоминания, и добавления новой информации. Так, было показано, что целенаправленное введение новой и неверной информации относительно деталей какого-либо сложного события (например, убийства на улице, аварии) с помощью дополнительного разговора со «свидетелями» или предоставления некоей письменной информации уже после самого события приводит к тому, что часть испытуемых интегрирует эту информацию в свои воспоминания

(Loftus, Pickrell, 1995). Около 20% испытуемых могут интегрировать не просто часть новой информации о каком-то событии, но и все событие целиком (например, о событиях детства), добавляя свои собственные детали к событию, которое никогда не случалось (Loftus, Pickrell, 1995; Crook, Dean, 1999). Такая «ложная» память (например, о неприятном или приятном событии в парке развлечений) не только воспринимается испытуемыми как реальная, но и оказывает влияние на последующие принятия решений (Berkowitz et al., 2008). Похожая, но ненамеренная «реконструкция» травмирующих событий детства предположительно может иметь место во время психотерапевтических сеансов (Loftus, Davis, 2006). Были получены результаты, свидетельствующие в пользу того, что ложные припоминания основаны на одновременной активации нейронных групп, специфических для разных предварительных видов опыта (Stark et al., 2010). На животных проводились эксперименты с направленным созданием ложной памяти за счет реактивации нейронной группы, которая была активна при исследовании новой обстановки одной экспериментальной клетки, во время помещения животного в другую экспериментальную клетку с нанесением электрокожного раздражения (Ramirez et al., 2013). В этом случае оказывалось, что две нейронные группы (одна – «об обстановке», а другая – «об опасности») были активны одновременно, что и приводило к созданию новой памяти об опасности фактически неопасной обстановки.

Формирование нового опыта живых организмов происходит не «с чистого листа». В любой момент времени существуют определенные ожидания, касающиеся следующего момента времени. Такие ожидания базируются на предыдущем опыте. Обучение начинается с момента, когда такие ожидания не оправдываются, и оценка текущей ситуации приходит в рассогласование с предыдущим опытом. Иначе говоря, оказывается, что старый опыт не позволяет достичь положительного результата в новой ситуации. При анализе поведенческих актов испытуемых во время игры в крестики-нолики было показано, что за некоторое время до реализации того или иного нового хода игры (реализации нового знания) происходит увеличение неопределенности актуализированной совокупности уже существующих компонентов опыта (Александров, Максимова, 2003). Таким образом, можно предположить, что многие (если не все) виды обучения связаны, по крайней мере, с реактивацией (если не с реорганизацией) предыдущего опыта. Новая память не может быть приобретена без реактивации предыдущей памяти и базируется на предыдущей памяти (Sara, 2000; McKenzie, Eichenbaum, 2011). Однако экспери-

ментальные исследования нейронных механизмов обучения и формирования индивидуального опыта чаще всего включают в себя только одно обучение, и то, что для экспериментаторов выглядит как консолидация, может являться реконсолидацией предыдущего опыта (Dudai, 2012). Многократно было показано на поведенческом уровне, что последовательное формирование нескольких навыков в определенном временном интервале может приводить к так называемой интерференции (см., например: Robertson, 2012; Созинов и др., 2013), что свидетельствует в пользу наличия перекрывающихся на одном и том же нейронном субстрате процессов.

В экспериментах, где последовательно формируются несколько навыков, обнаруживается, что при формировании второго навыка активации нейронов зависят от того, какой опыт формировался первым и как он формировался. Если животных обучать инструментальному навыку нажатия на педаль постадийно (т. е. на каждом этапе подкрепляя свое промежуточное поведение) или за одну стадию (подкрепляя только нажатия на педаль), то при формировании второго навыка окажется, что число активировавшихся нейронов (оцениваемых по экспрессии раннего гена *c-fos*) в этих двух случаях будет различаться (Сварник и др., 2007; Сварник и др., 2011).

Выявление феномена реактивации нейронов первого навыка при формировании второго существенно упрощается, если в качестве первого используется навык, базирующийся на известном нейронном субстрате. В этом качестве может применяться навык использования вибрисс у грызунов. Известно, что навыки использования вибрисс обеспечиваются, в частности, нейронами бочонковых полей соматосенсорной коры, причем если используются вибриссы правой вибриссной подушки, то такое поведение сопровождается активацией нейронов бочонкового поля левого полушария (Harris et al., 1999). В наших экспериментах мы обучали животных сначала инструментальному питьевому поведению, требующему использование левых или правых вибрисс (вибриссный навык), а затем пищедобывательному навыку нажатия на педаль, не требующему использования вибрисс. Было установлено, что обучение пищедобывательному навыку вызывает экспрессию *c-Fos* в достоверно большем числе нейронов бочонкового поля у животных, обучавшихся предварительно инструментальному питьевому (вибриссному) навыку, чем в аналогичной области контрольных животных, обучавшихся предварительно неинструментальному питьевому навыку. 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. Таким образом, было установлено, что при формировании второго навыка происходит активация нейронов, связанных с выполнением первого навыка, даже если данные навыки принадлежат разным доменам опыта (Сварник и др., 2014).

Непрерывная реактивация и реорганизация памяти, по-видимому, приводят к феномену генерализации памяти со временем. Так, например, было показано, что с течением времени припоминание испытуемыми просмотренных видеоэпизодов содержит меньше деталей и сопровождается меньшими активациями мозга (Furman et al., 2012). На животных в модели условно-рефлекторного замирания было показано, что со временем возникает, не наблюдаемая сразу после обучения генерализация как контекста, так и условных сигналов (например: Jasnaw et al., 2012). При маркировании (по экспрессии раннего гена *arc*) в зубчатой фасции и области СА3 гиппокампа популяций активирующихся нейронов при реализации выученного навыка условно-рефлекторного замирания оказывается, что с течением времени происходит генерализация обстановок, что выражается в сходстве активирующихся популяций на знакомую опасную и незнакомую обстановку (Denny et al., 2014).

Таким образом, активность мозга представляет собой непрерывно сменяющие друг друга активные нейронные группы, частота воспроизведения которых зависит от времени, прошедшего с момента возникновения именно такой комбинации нейронов.

ГЛАВА 5

АКТИВНОСТЬ НЕЙРОННЫХ ГРУПП И ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Если в основе любого поведения организма лежат пространственно-временные паттерны активности нейронных групп, сформированные при приобретении того или иного опыта и, кроме клеток в мозге (как и во всем организме), ничего нет, то, какое отношение имеют нейроны к таким процессам, которые называются психическими? Эта проблема соотношения «души» (психических процессов) и тела (физиологических процессов) в современной интерпретации получила название психофизиологической.

С древнейших времен тело и душу считали отдельными сущностями. Факт смерти или кратковременной потери сознания наводило на мысль, что оставшееся материальное тело нечто потеряло. С другой стороны, сновидения вроде бы свидетельствовали о том, что, несмотря на то, что тело было неподвижным во время сна, душа могла совершать путешествия и переживать разного рода события. Поскольку уже довольно давно считается, что «вместилищем души» является мозг, то необходимо понимание того, каково соотношение между активностью мозга (т. е., например, активностью нейронов) и психической деятельностью.

Существует несколько вариантов решения психофизиологической проблемы, которые могут быть по-разному названы и по-разному сгруппированы. Самым крупным является деление на две группы: дуализм (представление о существовании двух сущностей – психического и физиологического) и монизм (представление о наличии только одной сущности).

Интуитивно справедливым (подобно впечатлению, что Солнце вращается вокруг Земли) кажется представление о том, что психическое (психика) взаимодействует с физиологическим (мозг, тело). *Взаимодействие* – один из вариантов решения психофизиологической проблемы, относящийся к группе решений под названием «дуализм» (рисунок 5). Легко представить, что взаимоотношения

между психическим и физиологическим действительно существуют. Введение биологически активных химических веществ может приводить к определенным изменениям психической деятельности, а также вызывать измененные состояния сознания или его потерю. Введение анестезирующих препаратов вызывает состояние отсутствия какого-либо поведенческого отклика на окружающую стимуляцию; такое состояние считается бессознательным и амнестичным, при этом может достигаться разная глубина анестезии (Schwender et al., 1995; Shafer, Stanski, 2008). Введение наркотических веществ или алкоголя приводит к измененным психическим состояниям (см., например: Koob, 1992).

С другой стороны, сама психическая деятельность, казалось бы, в состоянии определять телесные изменения. Например, эффект плацебо – положительный эффект от нейтрального препарата, наблюдаемый у контрольной группы пациентов, возникает просто от осознания, что они принимают что-то полезное, что-то, что может помочь (Meissner et al., 2011). Известно также большое количество случаев внушенного таким образом обезболивания (см., например: Colloca et al., 2013). К случаям «влияния» психического на физиологическое можно также отнести и гипнотическое воздействие (De Pascalis, 1999).

Такое решение психофизиологической проблемы (*взаимодействие*) имеет ряд недостатков. Во-первых, не ясно, где и каким образом нематериальная психика может вступать во взаимодействие с ма-

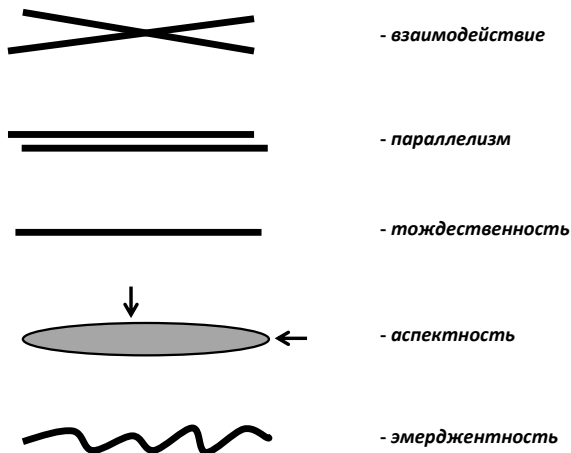


Рис. 5. Варианты решения психофизиологической проблемы

териальным мозгом. Декарт предположил, что таким местом может быть шишковидная железа – эпифиз – единственный непарный орган головного мозга, а Лотце (см.: Бергер, 1923) считал, что таким местом должен быть мост (область заднего мозга), поскольку здесь как бы сходится в одной точке совокупность волокон, соединяющих головной мозг, спинной мозг и мозжечок. Существует также представление, что такое взаимодействие может осуществляться в синапсах – местах контактов нейронов мозга (например: Beck, Eccles, 1992).

Однако взаимодействие между телом и «душой» вступает в противоречие с основным принципом естественных наук, а именно с принципом сохранения энергии. Одни виды энергии могут только превращаться в другие, но не могут исчезать или появляться ниоткуда. Количество энергии в материальном мире – величина постоянная. Если предположить, что «душа» дает мозгу импульс для выполнения того или иного действия, то надо признать, что в мозге появилось некоторое количество энергии из нематериального мира. Тогда остаются две возможности: считать, что жизненные процессы лежат в стороне от физико-химических или признать наличие особого вида энергии – психической энергии.

Если психические и физиологические явления не могут взаимодействовать, то, может быть, они протекают параллельно друг другу (вариант решения – *параллелизм*)? Здесь может быть следующая аналогия. Две параллельные линии находятся в определенных отношениях друг к другу, как бы сопровождают друг друга (рисунок 5). Без одной линии мы не можем описать вторую – параллельную ей. *Параллелизм* предполагает, что все физиологические процессы должны сопровождаться психическими явлениями, т. е. психика присуща всему живому (*биопсихизм*). Однако неясна функция психики с позиции *параллелизма*, она выступает только в качестве эпифеномена – побочного сопутствующего явления. Кроме того, весьма вероятно, что физиологические процессы не всегда сопровождаются психическими явлениями. Например, часть кожной ткани или мозга, помещенная в питательный раствор, демонстрирует некоторые физиологические процессы, но говорить о психической деятельности в данном случае несколько затруднительно.

Если психические и психофизиологические явления не взаимодействуют и не параллельны друг другу, то, может быть, их вообще нельзя разделить? Психические и физиологические явления могут признаваться тождественными друг другу, т. е. сводиться к одному явлению, например явлению материального порядка (вариант решения – *тождественность*). Соотношение между физиологичес-

ким и психическим в этом случае такое же, как между жидкостью с молекулярным составом H_2O и словом «вода» (рисунок 5). Психические явления в таком случае просто выдуманы человечеством для удобства описания тех или иных состояний, природа которых еще не до конца ясна, но которую можно понять, исходя из их физиологического описания. Такая точка зрения была присуща, например, И.П. Павлову, который считал, что «важнейшая современная научная задача» заключается в том, чтобы «слить, отождествить физиологическое с психологическим, субъективное с объективным» (Павлов, 1932/1951, с. 153). Хотя, ранее он писал, что психические явления «все же отличаются, пусть лишь по степени сложности, от чисто физиологических явлений», и называл такие явления «сложно-нервными» (Павлов, 1903/1928, с. 31).

Также философами предпринимались попытки примирить психическое и материальное путем признания существования чего-то единого, стоящего за обоими явлениями (вариант решения – *аспектность*). Материальное и психическое могут представлять собой две формы проявления одного и того же неизвестного нам сущего. Такое представление известно под названием «теория двух сторон» (см., например: Бергер, 1923). Неизвестное нам X имеет двоякого рода качества: материальное и психическое. Такая позиция приводит к представлению, что все материальные процессы связаны с психическими, т. е. психика присуща всей природе (позиция *панпсихизма*).

В дальнейшем эта точка зрения была несколько подправлена в сторону физиологических процессов, а не просто всех материальных и обрела много приверженцев. Так, например, В. М. Бехтерев (1907/1997) считал, что субъективное и объективное являются характеристиками единого нервно-психического процесса. Такой единый процесс может быть описан как информационное состояние, одновременно выражающееся и как мозговые процессы, и как психические (Chalmers, 1995). Ю. Б. Гиппенрейтер (1996) предлагает подход с точки зрения гипотетического марсианина, который обнаруживает на планете Земля флуктуирующие тепловатые массы, взаимодействующие между собой и со средой. Если бы марсианин имел бы необыкновенные фильтры, через которые рассматривал бы этот процесс, то с помощью одного фильтра он увидел бы, что массы наполнены какими-то состояниями: гневом, радостью или восторгом. Посредством другого фильтра он мог бы увидеть распределение информации. Третий фильтр позволял бы видеть только биохимические процессы, и т. д. По мнению Гиппенрейтер (1996),

посредством такой аналогии можно увидеть замечательную способность технического научного мышления выделять в одних и тех же объектах очень разные аспекты, стороны или отношения.

Несмотря на распространенное представление об искусственности разделения психического и физиологического (Ingold, 2003), «теория двух сторон» тоже имеет свои сложности. В частности, не очевидно, о каком всеобъемлющем процессе идет речь. Что это за гипотетический «единый» «нервно-психический» (Бехтерев, 1907/1997) процесс или «информационный» (Дубровский, 1971) процесс, или «информационное состояние» (Chalmers, 1995), двумя сторонами которого являются психическое и физиологическое? А кроме того, можно предположить, что некая описываемая сущность может иметь больше, чем два аспекта (рисунок 5). Нет никаких оснований считать, что у этого сущего только две стороны, а не больше.

В рамках системной психофизиологии решение психофизиологической проблемы возможно через введение единых системных процессов, организующих частные локальные физиологические процессы в психические (Швырков, 1978). Таким образом, психические процессы, характеризующие организм и поведенческий акт как целое, и физиологические процессы, протекающие на уровне отдельных элементов, сопоставимы только через информационные системные процессы, т. е. организующие элементарные механизмы в функциональную систему. Психические явления могут быть сопоставлены не с самими локализуемыми элементарными физиологическими явлениями, а только с процессами их организации. Следовательно, психологическое и физиологическое описание деятельности оказываются частными описаниями одних и тех же системных процессов.

Так же как несколько молекул воды не могут образовать волну (но могут двигаться), несколько нейронов, помещенных в питательный раствор в чашке Петри, не будут образовывать психические явления, но могут демонстрировать физиологические процессы (в том числе генерацию потенциалов действия) в течение многих дней. Как понятие «волна» не может быть сведено к движению одной молекулы, так и психические процессы не могут быть сведены к генерации потенциала действия одной клеткой. Из физиологических процессов постепенно возникают психические с накоплением сложности (например, число взаимодействий между отдельными клетками) как в процессе онтогенеза, так и филогенеза. Я. А. Пономарев называл психическое и физиологическое – «смежными структурными уровнями организации» жизни (1982, с. 9). Такой

вариант решения психофизиологической проблемы называется *эмерджентность* (рисунок 5). При принятии этого решения остается необходимость понять, как и при каких условиях из определенной организации определенных пространственно-временных паттернов физиологической активности «рождается» новое свойство.

В настоящее время считается общепринятым, что в основе психических процессов лежат физиологические. Можно обнаруживать биологические или генетические основы разнообразных личностных характеристик, например, интеллекта (Deary et al., 2010) или религиозности (Koenig et al., 2007). Такие особенности психических процессов появляются не вдруг, а постепенно формируются с течением жизни в рамках взаимозависимых особенностей генома и среды организма, что на самом деле определяется геномом и микросредой тех клеток, которые составляют организм.

Наращение возможностей взаимодействий индивида со средой в онтогенезе может лежать в основе развития и усложнения психических процессов. Сложность может заключаться в количестве взаимоскоординированных клеток. А нейроны отличаются от остальных клеток числом возможных взаимодействий с соседними клетками за счет увеличенной протяженности своей мембраны. Можно выделить три типа взаимных координаций нейронов: (1) синхронизация активности нейрона с какими-то нейронами в составе группы; (2) активация, предшествующая активности каких-то нейронов (активность одной группы предшествует другой), (3) активация, следующая за активностью каких-то нейронов (активность одной группы сменяется активностью другой группы) (рисунок 1). Два последних случая скоординированной активности нейронов являются последовательным разворачиванием деятельности организма в среде: для каждого момента времени можно выделить свою группу клеток.

За всем, что мы воспринимаем, думаем, чувствуем, делаем, стоит активация тех или иных нейронных групп. Причем не просто активация, а синхронная активация, т. е. согласованная по времени генерация потенциалов действия у определенной группы нейронов, сформировавшаяся в процессе научения.

Явление синхронизации распределенных по мозгу нейронов известно довольно давно. Синхронизированные потенциалы частотой 9–11 Гц в корковых и подкорковых структурах головного мозга кролика были показаны для нескольких видов поведения и оказались наиболее выраженными в новой обстановке (Воронин, 1970/1990). При регистрации вызванных потенциалов ряда структур мозга кроликов при пищевом поведении, обусловленном вспышкой света,

оказалось, что развитие активности при вспышке света происходит синхронно в разных областях коры, в том числе как моторной, так и соматосенсорной (Швырков, 1978). Аналогичная синхронизация была продемонстрирована в оборонительном поведении кроликов (при обучении электрокожное раздражение следовало за вспышкой света) (Александров и Швырков, 1974; Швырков, 1978). Синхронная активация нейронов, приуроченная к нажатию на рычаг, была зарегистрирована у нейронов первичной моторной области и нейронов вентролатерального таламуса в задаче инструментального питьевого поведения (Charin et al., 1999), а также во многих других видах поведения.

В экспериментах, где кролик вытягивал кольцо, пока не будет вспышки света, сигнализирующей о наличии пищи в кормушке, было установлено, что синхронизация активаций нейронов приурочена к достижению кроликом полезного приспособительного результата, т. е. вызванный потенциал достигал своего максимального значения в момент достижения кроликом результата, обозначаемого вспышкой света (Швырков, Гринченко, 1972).

Такая синхронизация активаций нейронов складывалась в процессе обучения. При первом предъявлении вспышки света, за которой последует электрокожное раздражение, вызванный потенциал в зрительной коре не развивался, поскольку значение этого сигнала еще не было известно кролику и его развитие происходило постепенно (Швырков, Безденежных, 1973). Когда вместо вспышки белого света предъявляли вспышку желтого света, то вызванный потенциал также возникал, но по своим характеристикам он был существенно меньше, чем при предъявлении вспышки белого света. Если за вспышкой желтого света следовало электрокожное раздражение, то вызванный потенциал при предъявлении желтого света становился сходен с вызванным потенциалом при предъявлении белого света. Получается, что развитие вызванного потенциала зависело не от физических характеристик стимула, а от того целенаправленного поведения, которое демонстрировало животное. В данном эксперименте за разными стимулами при одинаковом поведении животного следовало развитие одинаковых вызванных потенциалов (Швырков, Безденежных, 1973). Похожие результаты были получены в экспериментах, где животных обучали тому, что одна мерцающая частота сигнализирует о возможности пищевого поведения, а другая – о возможности оборонительного; при предъявлении промежуточной по величине частоты животные демонстрировали либо одно, либо второе поведение, сопровождающееся вызванными

потенциалами различной конфигурации, соответствующей либо первому, либо второму поведению (John et al., 1969).

Состав вовлекаемых нейронов в новую организацию определяется достигаемым результатом. Было продемонстрировано, что одинаковые по физическим параметрам стимулы, интегрированные в разное поведение, связаны с активацией разных нейронных групп (Швыркова, Швырков, 1975). В этих экспериментах за вспышкой света следовала подача корма в экспериментальную клетку. После обучения кроликов такому пищедобывательному поведению вводили новую серию, в которой за предъявлением вспышки света следовало электрокожное раздражение. Регистрация нейронной активности проводилась в зрительной коре несколькими чередующимися сериями. Вспышка света то сигнализировала о наличии корма в кормушке, то о последующем нанесении электрокожного раздражения. Были получены данные, свидетельствующие о наличии в зрительной коре нейронов, активность которых была связана только с предъявлением вспышки света в пищевом поведении или только с предъявлением вспышки света в пассивно-оборонительном поведении, причем вспышка света была по своим физическим характеристикам абсолютно идентичной в обоих случаях (Швыркова, Швырков, 1975).

Подобная зависимость вовлечения клеток от достигаемой цели была показана и на нейронах моторной коры. В сериях экспериментов было продемонстрировано, что активация нейронов не зависит от характеристик выполняемого движения, а связана именно с характеристиками достигаемого результата. Кролики обучались пищедобывательному поведению, но в разных сериях экспериментов использовался разный корм: морковь, капуста или картошка (Гринченко, 1982). Регистрация нейронной активности проводилась в моторной коре последовательно со всеми видами корма. Оказалось, что активность нейрона связана с тем или иным видом пищи, хотя кусочки пищи не отличались по форме или размеру. Например, был продемонстрирован нейрон, активация которого была связана только с захватом капусты, но не с захватом картошки или моркови (Гринченко, 1982).

Достижение результата после того или иного поведенческого акта должно приводить к снижению активности того нейрона, который участвовал в реализации данного поведения. Подобный феномен был продемонстрирован в следующем эксперименте. Обезьян обучали отводить рычаг вправо или влево в зависимости от того, слева или справа появляется закрашенный кружок, а за правильное

выполнение задачи обезьянам давали порцию сока (Cisek, Kalaska, 2004). Были продемонстрированы нейроны, активность которых прерывалась сразу после того, как рычаг был отведен в правильном направлении. Если происходила задержка или рычаг был отведен в неправильном направлении, прекращения активации найденных нейронов не происходило. Таким образом, активность нейронов обезьяны оказалась связана с достижением результата в виде сока.

Синхронность активации нейронов разных структур головного мозга в поведении может означать, что процессы в различных структурах мозга организуются в нечто общее, а состав этих процессов (какие нейроны будут активированы) определяется тем результатом, который будет достигнут организмом (Швырков, 1978). Например, съел шоколад – это результат, однако он достигается через множество промежуточных результатов: поднял руку, протянул ее к шоколаду, взял шоколад, развернул обертку, открыл рот, откусил, прожевал, проглотил. Достижение каждого из этих промежуточных результатов может быть описано через последовательную смену синхронных пространственно-временных паттернов активности самых разных клеток: мышечных, клеток кожи, сетчатки, мозга. Результат может быть достигнут тогда, когда компоненты и процессы целого организма организованы строго определенным образом. Одна пространственно-временная организация активности клеток организма (функциональная система) приводит к одному результату, другая – к другому. Для возникновения функциональной системы недостаточно наличия некоторого количества компонентов, само по себе наличие компонентов не создает систему, а их определенная организация или взаимодействие на получение полезного приспособительного результата создает (Анохин, 1975). Мертвое тело некоторое время после смерти обладает таким же набором компонентов, как и живое, однако такой организм уже не достигает никаких целей из-за отсутствия определенной организации активности его компонентов.

В настоящее время понятие синхронизации связывают с такими высшими психическими или когнитивными процессами, как, например, сознание. Было экспериментально продемонстрировано, что явление осознания сопровождается синхронизацией активности нейронов разных областей коры головного мозга (Srinivasan et al., 1999). В этих экспериментах испытуемым предъявлялось изображение, состоящее из вертикальных красных полос и горизонтальных синих полос в условиях бинокулярной конкуренции, при этом частота мерцания различалась для полос разного цвета.

Оказалось, что моменты осознания тех или иных полос коррелировали с глобальной синхронизацией активности удаленных друг от друга частей коры (Srinivasan et al., 1999).

Похожие данные были получены при регистрации активности мозга с помощью фМРТ в задаче детекции целевого объекта при обратной зрительной маскировке, т. е. при предъявлении второго объекта сразу после предъявления целевого. Такая маскировка приводит к тому, что целевой объект не осознается. Было установлено, что осознание целевого объекта коррелирует со снижением выраженности модульного паттерна в активности коры и возрастанием функциональной связанности удаленных модулей (Godwin et al., 2015). Было показано, что активность отдельных нейронов человека, например, в миндалине, энторинальной коре, гиппокампе и парагиппокампальной извилине, наблюдается только тогда, когда человек осознает, какое именно изображение ему предъявляется (Kreiman et al., 2002). Если же восприятие подавлялось посредством вспыхивающего другого изображения, предъявляемого другому глазу монокулярно, то генерации потенциалов действия нейроном, например, специфически активным при предъявлении изображения Билла Клинтона, с такой же высокой частотой не наблюдалось (Kreiman et al., 2002).

Сейчас, когда у нас есть возможность «видеть сквозь черепную крышку», мы не видим того, что предполагал И. П. Павлов: «Если бы место больших полушарий с оптимальной возбудимостью светилось, то мы увидели бы на думающем сознательном человеке, как по его большим полушариям передвигается постоянно изменяющееся в форме и величине причудливо неправильных очертаний светлое пятно, окруженное на всем остальном пространстве полушарий более или менее значительной тенью» (Павлов, 1928, с. 215). При использовании методов регистрации светящихся кальциевых событий (соответствующих генерации потенциалов действия) в отдельных нейронах мы наблюдаем причудливые узоры распределенных мерцающих точек-клеток, и это скорее похоже на новогоднюю гирлянду, чем на перемещающиеся пятна. Таким образом, на смену теории перемещающегося «светлого пятна» пришло представление о возникающей синхронизации активности большого числа нейронов, распределенных по мозгу (Bressler, 1995), или глобальном рабочем нейронном пространстве (Dehaene et al., 1998; Vaars et al., 2013) или динамическом ядре нейронной активности таламокортикальной системы (Tononi et al., 1998; Tononi, Edelman, 1998) или коалиции скоординированных нейронов (Crick, Koch, 2003). В настоящий

момент одним из средств оценки такой синхронизации является анализ функциональной связанности различных зон мозга в различных состояниях (см., например: Cole et al., 2010).

Глобальная функциональная связанность мозга оказывается сниженной, как показывают эксперименты по регистрации активности мозга с помощью фМРТ, у пациентов с диагностированными расстройствами аутистического спектра, причем это наблюдается как при регистрации в состоянии покоя, так и при выполнении различных задач (см., например: Moseley et al., 2015). Также наблюдаются изменения в функциональной связанности при различных функциональных состояниях, в том числе бессознательных.

Принято выделять несколько бессознательных состояний на основании возможности бодрствования и осознания (Laureys, 2005). Самое полное отсутствие сознания у живого человека называется комой: эти пациенты не могут перейти в состояние бодрствования (они никогда не открывают глаза), и поэтому они считаются не обладающими сознанием. Некоторые пациенты могут перейти после комы в состояние бодрствования (они открывают глаза), но состояние осознания у них не наблюдается – это так называемое вегетативное состояние. На следующем уровне могут наблюдаться некоторые всплески сознания, детектируемые на поведенческом уровне – это состояние называется «состояние минимального сознания». И, наконец, примером состояния сознания может являться синдром «запертого человека», иногда принимаемый за вегетативное состояние (в этом состоянии человек полностью находится в сознании, но полностью парализован, за исключением небольших движений глаз или век) (Noirhomme et al., 2010).

Относительно недавно были получены интересные данные об активности мозга пациентов, находящихся в вегетативном состоянии. Под вегетативным состоянием понимается состояние после выхода из комы, при котором вегетативные функции сохранены, существует цикличность состояний сон – бодрствование, но отсутствуют признаки сознания (Jennett, Plum, 1972). Как правило, у таких пациентов могут обнаруживаться некоторые простые рефлексы, но в целом данное состояние бессознательного бодрствования характеризуется отсутствием какого-либо поведенческого отклика. Данное состояние отличается от следующей фазы – состояния минимального сознания, при котором обнаруживаются осмысленные поведенческие акты, считающиеся признаками сознания. Не так давно обнаружилось, что часть пациентов с диагнозом «вегетативное состояние» демонстрируют признаки осознания. Так, например, было пока-

зано, что, когда одну из таких пациенток просили представить себе игру в теннис, то активность мозга, регистрируемая с помощью фМРТ, при таком воображении была подобна той активности мозга, которая наблюдалась у здоровых людей при воображении игры в теннис (Owen et al., 2006). Оказалось, что около 15% исследованных пациентов с диагнозом «вегетативное состояние» демонстрируют изменения активности мозга в ответ на вербальные команды (Kondziella et al., 2016).

Не так давно было показано, что наблюдение за действиями других помогает пациентам, находящимся в вегетативном состоянии, выходить в состояние минимального сознания. В этом исследовании применяли либо только транскраниальную магнитную стимуляцию моторной коры, либо транскраниальную магнитную стимуляцию, совмещенную с просьбой сгибать пальцы руки, либо совмещенную с просьбой имитировать наблюдаемое движение пальцев руки другого человека. Оказалось, что именно в последнем случае активность мышц была наивысшей, а после подобного тренинга наблюдалось общее улучшение моторных возможностей (Pistoia et al., 2013).

Выделяют несколько параметров активности мозга, необходимых для возникновения феномена сознания. Среди них, кроме синхронизированной активности большого числа распределенных нейронных популяций, упоминаются также достаточный уровень сложности нейронной активности (число входящих в интеграцию элементов или нейронов) и достаточно высокая частота активности каждого нейрона (Carter, 2009).

Два последних параметра находят отражение в представлении о повторном входе возбуждения, в момент которого происходит «сопоставление» текущей «информации» и «информации» из памяти, что, как считается, может определять возникновение сознания (Иваницкий и др., 1984). Под повторным входом обычно имеется в виду повторяющийся обмен сигналами между взаимосвязанными отделами мозга (Эделмен, 1981; Edelman, 2001). Такие повторяющиеся взаимодействия между нейронными группами предположительно приводят к когерентности осцилляторной активности между различными зонами мозга (Sporns et al., 1989). Однако если не рассматривать функционирование нейронов как передачу возбуждения, то оказывается, что за кажущимся «повторным входом возбуждения» на нейрон просто лежит увеличение частоты генерации потенциалов действия этим самым нейроном.

Снижение активности нейронов в состояниях отсутствия сознания было продемонстрировано неоднократно. Регистрация ак-

тивности мозга с помощью ПЭТ у пациентов в вегетативном состоянии показывает, что метаболизм глюкозы снижен почти в половину по сравнению с метаболизмом здорового человека, находящегося в сознании (Levy et al., 1987). Не так давно было обнаружено, что в вегетативном состоянии наблюдаются в мозге очаги активности, где снижение не столь существенно, около 65–80% от «нормальной» активности (Schiff et al., 2002). Кроме общего снижения активности мозга, наблюдается также снижение функциональной связанности между удаленными областями мозга, измеряемой по корреляциям спонтанной активности, регистрируемой с помощью фМРТ (т. е. мозг находится в менее скоординированном состоянии). Причем чем ниже наблюдаемая функциональная связанность, тем ниже предполагаемый уровень сознания в ряду: состояние покоя у здоровых людей – синдром «запертого человека» – пациенты с минимальным уровнем сознания – хроническое вегетативное состояние – кома – смерть (Boly et al., 2009; Noirhomme et al., 2010; Vanhaudenhuyse et al., 2010).

Разный (предполагаемый) уровень сознания выявляется также с использованием пертурбационного индекса сложности (perturbational complexity index), основанного на оценке алгоритмической сложности активности мозга (измеряемой по ЭЭГ) после кратковременной транскраниальной магнитной стимуляции (Casali et al., 2013). Было установлено, что взаимосвязанность вызванной таким образом активности удаленных частей мозга снижается в ряду: спокойное бодрствование – средний уровень анестезии – глубокая анестезия, а состояние минимального сознания в некоторых случаях может не отличаться от состояния бодрствования, причем состояние глубокого сна, анестезии или вегетативное состояние оказываются сходными (Massimini et al., 2005; Ferrarelli et al., 2010; Rosanova et al., 2012; Casali et al., 2013).

Общая анестезия (состояние отсутствия сознания) также приводит к снижению общей метаболической активности мозга, измеряемой по глюкозе (Laureys, 2005). Было показано, что функциональная связанность удаленных областей мозга также нарушается при общей анестезии (Noirhomme et al., 2010). При анестезии также было отмечено нарушение зависимости состояний подкорки от состояний коры на гамма-частотах (Imas et al., 2005).

Анестетики могут иметь разный регионо-специфический эффект, как было, например, показано для галотана и изофлюрана (Hansen et al., 1988). Анестетики действуют по-разному и могут быть классифицированы следующим образом: (1) классические средств-

ва для наркоза вызывают изменения как в уровне бодрствования (arousal), так и в уровне осознанности (awareness) (например, галотан, изофлюран); (2) диссоциированные средства для наркоза изменяют состояние осознания, но при этом возможно проявление характеристик бодрствования (например, так действуют кетамин и закись азота); (3) седативные препараты, наоборот, вызывают изменения в уровне бодрствования, но некоторые когнитивные функции сохраняются (Noirhomme et al., 2010).

Известно, что общие анестетики нарушают проводимость ионных каналов, что приводит к гиперполяризации нейронов (снижению вероятности генерации потенциалов действия) и их периодической кратковременной пачечной активности (Llinas, Steriade, 2006). Такая ситуация приводит к снижению выраженности синхронизации (например, когерентной частоты, производимой слуховой стимуляцией) с повышением дозы анестетика; при средних значениях когерентной частоты наблюдалось осознание без последующей эксплицитной памяти, а дальнейшее увеличение дозы приводило и к отсутствию осознания, и к отсутствию последующей имплицитной памяти (Munglani et al., 1993).

Введение общих анестетиков приводит к невозможности запоминания тех событий, которые происходили под воздействием анестезии. На животных было показано, что, например, обучение навыку ассоциации электрокожного раздражения со звуковым сигналом не происходит, если животное находится под наркозом, если позднее этот навык тестируется без наркоза (Weinberger et al., 1984; Gold et al., 1985). Однако также было показано, что подобное обучение происходит: на нейронном уровне спустя час после обучения нейроны базолатеральной миндалины и медиальной префронтальной коры, например, изменяют свою спайковую активность в ответ на предъявление условного звукового стимула (Fenton et al., 2013; Fenton et al., 2014). Обучение без явного осознания оказалось возможным и во сне: если испытуемым во сне предъявлять пары звук – запах, то такая память проявляется во время тестов и в последующие периоды сна, и после пробуждения, при этом испытуемые не осознавали, что ранее во сне им предъявлялись звуки или запахи (Arzi et al., 2012). Таким образом, можно предположить, что осознание может происходить и в состояниях, традиционно считающихся бессознательными, но это осознание забывается со временем (возможно, из-за недостаточного воспроизведения того пространственно-временного паттерна активности нейронных групп, который присутствует в момент осознания).

Таким образом, отсутствие осознания связано не с деактивацией определенных зон мозга, а, скорее, с изменением динамических аспектов распределенных нейронных активаций (Alkire et al., 2008). Выход из бессознательного состояния, как, например, было показано для пациентки, находящейся в вегетативном состоянии после отравления угарным газом, сопровождается региональным перераспределением корковой активности (особенно в теменных областях), измеряемой по метаболизму глюкозы (Laureys et al., 1999). В то же время потеря сознания, например, при сложных парциальных эпилептических приступах (в отличие от простых парциальных приступов) сопровождается широко распространяющимися изменениями церебрального кровотока (Blumenfeld et al., 2004), что свидетельствует о глобальных изменениях пространственно-временных паттернов активности мозга. Похожая картина дезорганизации (детектируемая по снижению функциональной связанности распределенных участков мозга) отмечается и при генерализованных эпилептических приступах, также сопровождающихся потерей сознания (Wei et al., 2015).

Сознание является необходимым для следового обусловливания (trace conditioning), при котором «безусловный стимул» следует за «условным стимулом» после временной задержки в несколько сотен миллисекунд, но не для отсроченного обусловливания, при котором нет временной задержки между ними (Mann et al., 2001; Clark et al., 2002). Можно предположить, что в этот временной период происходит активное поддержание пространственно-временного паттерна, соответствующего первому состоянию. В пользу этого говорит и тот факт, что при отвлекающей внимание стимуляции во время этой задержки также нарушается следовое обусловливание (Han et al., 2003).

Оказалось, что пациенты, находящиеся в вегетативном состоянии, способны к следовому обусловливанию, причем чем меньше атрофия коры, тем больше эффект обучения (Bekinschtein et al., 2009). Испытуемые, находящиеся без сознания под воздействием общей анестезии, не демонстрируют такого обучения (Bekinschtein et al., 2009).

Известно, что общие анестетики нарушают высокочастотную синхронизацию зон мозга (John et al., 2001; John, 2005). Также известно, что выполнение сложных задач (предположительно требующих большего внимания или более высокого уровня осознания или большего объема рабочей памяти) сопровождается возникновением в электроэнцефалограмме высокочастотного ритма в диа-

пазоне гамма- частот, отражающего синхронизацию нейронной активности (см., например: Engel, Singer, 2001). Как на людях (Srinivasan et al., 1999), так и на животных (Fries et al., 1997) было показано, что при предъявлении различной стимуляции в условиях бинокулярной конкуренции осознание сопровождается увеличением синхронизации активности нейронов, настроенных на эту стимуляцию. Необходимость синхронизации нейронной активности для возникновения осознания – в настоящее время практически общепризнаваемый факт (см., например: Singer, Gray, 1995; Crick, Koch, 1995; Varela et al., 2001). Однако допускается, что синхронизация не обязательно должна осуществляться на частоте 40 Гц для возникновения сознания (Crick, Koch, 2003; Palva, Palva, 2007). Скорее ключевым параметром является полномасштабная общемозговая синхронизация, сопровождающаяся возникновением выделяемых множественных ритмов разных частот (Varela et al., 2001)

Анализ общемозговых паттернов активации позволяет делать заключения не только о наличии сознания, но и о содержании текущего сознания. Было показано, что такой анализ позволяет с 85-процентной точностью говорить о том, что испытуемые сейчас воображают – знаменитые лица или известные места (O'Craven, Kanwisher, 2000) или что в данный момент находится в их «рабочей памяти» общепотребительные рабочие инструменты или пищевые объекты (Reddy et al., 2010).

Несмотря на это, паттерны активации в каждый момент времени не обязательно отражают осознаваемые актуализации опыта, поскольку в этот же момент возможно выполнение нескольких задач, часть которых может не осознаваться. Например, можно вести машину, есть мороженое и разговаривать по телефону одновременно, при этом будут активны все нейроны указанных видов поведения, но осознаваться они одновременно не будут, возможны только переключения содержания сознания между ними. Таким образом, скопления нейронов, активных в данный момент в мозге, могут создавать не «очаги» возбуждения, а скорее мозаичный паттерн, но они не обязательно составляют наше текущее сознание. Вероятнее всего, увеличение частоты нейронов в этих «очагах» создают феномен сознания, так же как движения молекул воды в виде определенного паттерна создают то, что принято называть «волной».

Любое поведение обеспечивается синхронной активацией нейронов, приобретенных на разных этапах онтогенеза и располагающихся в самых разных областях, как корковых, так и подкорковых (Швырков, 1995). С приобретением индивидуального опыта

(или появлением нейронов, специализированных относительно этого опыта) происходит усложнение структуры одновременно активирующихся нейронов. Можно представить, что первым типом пищевого поведения является пренатальное движение плода, которое приводит к усилению кровотока и поступлению питательных веществ. После рождения двигательная активность не приводит к необходимому результату, который достигается теперь определенным звуковым поведением. С какого-то момента оказывается, что звуковое поведение не приводит к достижению необходимого результата, и приходится размазывать кашу по лицу самостоятельно. Потом обнаруживается, что еда не сама появляется на столе, что ее надо доставать из холодильника. И, наконец, относительно молодой опыт подсказывает нам, что за едой надо ехать в супермаркет. Таким образом, создается в онтогенезе системная организация любого поведения. И с какого-то уровня организации сознание становится его заметной характеристикой. И сознание, и эмоции являются характеристиками системной организации поведения и отражают возраст приобретения вовлеченных в активацию нейронных групп; относительно ранний опыт характеризуется в большей степени эмоциями, а поздний – сознанием (Alexandrov, Sams, 2005).

Если возникновение определенных параметров в активности мозга (например, достаточно высокая скоординированность активности по всему мозгу) может считаться коррелятами сознательных состояний, а по активности определенных нейронных групп можно судить о содержании сознания, т. е. возможность экспериментально подойти к изучению сознания у животных. Такой подход дает основание предполагать, что сознанием обладают, например, насекомые. Так, например, было продемонстрировано, что мушки-дрозофилы обладают селективным вниманием, подвержены периодам сна и влиянию анестезии (van Swinderen, Andretic, 2003; van Swinderen, 2005).

Подобные исследования дают возможность утверждать, что сознание не обязательно требует наличия определенных структур. Скорее дело в достаточной активности и совпадении этой активности, т. е. в синхронизации больших массивов нейронов разного онтогенетического возраста.

Сознание у человека имеет еще один отличительный признак. Во-первых, сознание часто связывают с возможностью давать вербальный отчет о ситуации, т. е. сознание связано с речью, как это продемонстрировано в экспериментах с «расщепленным мозгом», т. е. в клинических исследованиях людей с поврежденным мозолистым телом (структурой мозга, которая состоит из большого количества

нейрональных отростков, проходящих из одного полушария мозга в другое). Подобная хирургическая операция, применявшаяся для уменьшения площади эпилептической активности мозга у пациентов, приводит к тому, что нарушается нормальное взаимодействие и возможность функциональной координации между нейронами левого и правого полушарий (O'Reilly et al., 2013). Интересно, что в экспериментах на кошках было показано, что в норме при предъявлении зрительных объектов в левом и правом полушарии обнаруживаются нейроны (70% от зарегистрированных пар нейронов) с синхронизированной активностью, оцениваемой по кросс-коррелограммам. При перерезке мозолистого тела внутримушарные синхронизации остаются, а межполушарные исчезают (Engel et al., 1991). Пациенты с «расщепленным мозгом» не могут вербально дать отчет, что предъявлялось на экране, если это было предъявлено только в левых полях зрения, функционирование которых обеспечивается нейронами правого полушария. Однако эти пациенты были в состоянии выбрать левой рукой тот предмет, который предъявлялся на экране (Sperry, 1968; Gazzaniga, 2005; Kolb, Whishaw, 2006). Получается, что пациенты знают, что было изображено на экране, но не осознают этого, т. е. не могут дать вербальный отчет.

Экспериментальные ситуации часто построены таким образом, что анализ нейронной активности или активности мозга проводится после некоего изменения ситуации, например, после предъявления какого-нибудь стимула. Такой эксперимент полностью соответствует логике анализа того, как «обрабатывается» «поступившая информация». Однако активность мозга не начинается в тот момент, когда это предполагает экспериментатор. Она начинается с активности первых нейронов во внутриутробном развитии и не прерывается ни на миг с этого момента. Скорее для понимания закономерностей работы мозга необходимо представлять себе, что есть непрерывающаяся смена активаций одних нейронных групп на другие и есть параллельное этим сменам поведение. Нет ни одного момента без какой-нибудь активности мозга и без какой-нибудь деятельности, пока речь идет о живом организме. Тогда возникает вопрос, существенный для экспериментаторов: каким образом и на каком основании выделять периоды деятельности и активности мозга?

Неоднократно было продемонстрировано, что состав процессов и механизмов, лежащих в основе поведения организма, определяется будущим достижением результата (Швырков, 1978, 1995). Отсюда следует, что распределение нейронной активности должно усредняться по всем реализациям поведения не по событию, за которым

следует нейронная активность, а по событию, перед которым появляется нейронная активность, причем в этих двух случаях гистограммы существенно различаются (Гринченко и др., 1979).

Существует большое количество точек зрения, согласующихся с представлением, что активность организма превосходит будущее и «отражает» скорее предположения организма о будущем, чем «попадающее в него» настоящее. Такие ожидания можно обнаружить в поведении животного. В экспериментах на собаках с внезапной заменой одного пищевого подкрепления на другое увеличивался период задержки перед началом захвата пищи (Анохин, 1975). Эта ситуация была описана следующим образом: «С точки зрения описательной эти проявления нельзя было понять иначе, как „рассогласование“ между тем, что „ожидалось“, и тем, что „появилось“ на самом деле» (Анохин, 1975, с. 329). Можно предположить, что неожиданная еда не соответствовала по своим признакам какому-то комплексу возбуждения, который был «заготовлен» заранее, до появления самой еды.

Похожие ожидания собак были продемонстрированы и в классических опытах И. П. Павлова (1928). Демонстрация песка или камней собаке, которая была обучена, что ей это могут положить в рот, вызывала разное слюноотечение, по слюне можно было различить эти два «стимула». Слюна течет не потому, что показали песок, а потому что организм готовится справиться с будущей ситуацией нахождения песка во рту. Собака демонстрирует, что она знает, что будет дальше. Если ей перестать класть песок в рот, то слюна на предъявление песка течь не будет. Необходимо заметить, что из простого предшествования во времени одного события перед другим не обязательно следует, что первое событие является причиной второго события, поэтому нельзя интерпретировать опыты Павлова как детерминацию поведения слюноотделения звуковым или зрительным стимулом. Поведение детерминировано неким ожидаемым будущим событием или целью на одном уровне рассмотрения. Или один пространственно-временной паттерн активности клеток детерминирует другой паттерн. Событие одного уровня рассмотрения не может быть причиной другого уровня рассмотрения. Таким образом, собака пускает слюну в классических павловских экспериментах не потому, что зажглась лампочка, а для того, чтобы подготовиться к поступлению пищи, которую она ожидает, потому что голодна.

Еще Сеченов (1866/1997) писал, что любой рефлекс целесообразен, т. е. направлен на достижение цели. Принцип целенаправленности или активности для описания поведения является достаточно

распространенным в психологии. Общим знаменателем для частных случаев описания этого принципа является наличие «в голове» «мысленного представления», которое и определяет поведение живого организма. Например, в качестве такой детерминанты поведения была предложена «когнитивная карта» или «карта отношений со средой» (Tolman, 1948). В описываемых экспериментах было показано, что крысы могут обучаться навигации в лабиринте без какого-либо пищевого подкрепления. Это обучение становилось явным, когда в определенное место в лабиринте помещался пищевой объект и крысы, знакомые с лабиринтом, обучались находить это место гораздо быстрее, чем крысы, которые не имели возможности исследовать лабиринт заранее. Было выдвинуто предположение, что крысы в процессе исследования лабиринта сформировали некое мысленное представление о нем или *когнитивную карту среды*. Толмен (Tolman, 1948) считал, что схема «стимул–реакция» недостаточна для описания поведения, ведь никакого пищевого подкрепления, которое могло бы лечь в основу формирования связи стимул – действие, не было в лабиринте, а научение произошло.

Бериташвили (1974) в экспериментах продемонстрировал, что если показать собаке еду, а затем спрятать миску за ширмой, то собака пойдет искать еду за ширму. В тот момент, когда животные начинали движение к ширме, никакого стимула уже не существовало и отсутствующий стимул не мог определять поведение собак. И. С. Бериташвили назвал то, что направляло движение животных, *психонервными образами или психонервной образной памятью*.

Похожие результаты были получены в опытах с экстраполяцией движения кормушки с едой, в которых животные разных видов с большим или меньшим успехом демонстрировали «предусмотрение» будущих событий (Крушинский, 1960). В пользу продолжающегося существования «образа» исчезнувшей кормушки с едой свидетельствуют опыты с врановыми птицами, которые оказались в состоянии понять, что объемная кормушка может быть спрятана под объемной фигурой, но не под плоской (Крушинский, 2006).

Такие феномены ожидания определенного будущего, или мысленные детерминанты поведения, могут быть названы также *установками* (Узнадзе, 1961), *доминантами* (Ухтомский, 1927/1950), *предвосхищающими схемами* (Найссер, 1976/1981), *моделями потребного будущего* (Бернштейн, 1963/1997), *акцепторами результатов действия* (Анохин, 1968). До любого действия организм в какой-то форме «заготовленного возбуждения» предполагает, к чему приведет это действие. Так, в случае, описанном выше, у собаки еще до появле-

ния пищи было сформировано представление о том, что появится. Несоответствие заготовленного представления и наличествующей ситуации (рассогласование) вызвало поисковое поведение, что и было продемонстрировано собакой в эксперименте (Анохин, 1968).

И акцептор результатов действия, и модель потребного будущего, и предвосхищающая схема, и образ, и ментальная репрезентация – это попытки описать общую способность живых организмов к прогнозированию своего будущего состояния (*опережающему отражению действительности*) (Анохин, 1968). Даже бактерия откуда-то «знает», какие ситуации могут быть губительны для нее, и уплывает против градиента концентрации, хотя концентрация, при которой она демонстрирует данное поведение, еще не приводит к ее гибели (см., например: Vladimirov, Sourjik, 2009). Растения также способны к такого рода предсказываниям (Trewavas, 2005; Karpinski, Szechynska-Hebda, 2010), а насекомые демонстрируют наличие *опережающих моделей* (Webb, 2004). По объективным показателям регистрации межпульсовых и дыхательных интервалов у человека видно, что еще до наступления магнитной бури организм опережающее подготавливается к ней (Крылов и др., 2012).

Ожидания организма могут проявляться и на нейронном уровне. В экспериментах с обнаружением зеркальных нейронов у обезьян оказалось, что активность нейронов дорзальной премоторной коры при наблюдении за выполнением последовательности действий кем-то другим и при собственном выполнении такой последовательности опережает начало действия и в том, и в другом случае (Cisek, Kalaska, 2004).

В экспериментах с регистрацией нейронной активности у пациентов при припоминании просмотренных коротких видеофрагментов были зарегистрированы нейроны, активные как при просмотре фрагментов с мультфильмом «Симпсоны» или фрагментов известной телепередачи с участием Тома Круза, так и при припоминании этих фрагментов (Gelbard-Sagiv et al., 2008). В этих экспериментах активация таких специфических нейронов опережала вербальный отчет, по крайней мере, на 0,5 с, а в некоторых случаях на 1500 мс (Gelbard-Sagiv et al., 2008).

Классические эксперименты (Libet et al., 1983) также демонстрировали подобное опережение по появлению «потенциала готовности» в ЭЭГ при детекции намерения остановить бегущую по циферблату секундную стрелку. В этих экспериментах испытуемым предлагалось оценить два момента: когда они осознали свое намерение и когда они осознали свое действие. Оказалось, что потенциал готовнос-

ти предшествовал осознанию намерения, по крайней мере, на несколько сот миллисекунд (Libet et al., 1983). Позднее этот феномен опережения был продемонстрирован на уровне активаций отдельных нейронов человека: еще за 1500 мсек до осознания намерения выполнить акт остановки бегущей стрелки начиналось прогрессирующее вовлечение нейронов как цингулярной, так и премоторной коры (Fried et al., 2011).

Феномен опережения нейронной активности обуславливает для животных создание возможности управления внешними устройствами без моторного компонента. Опережающая нейронная активность (по крайней мере, 100 мсек до начала движения лапы) была показана в экспериментах с питьевым инструментальным обучением. Крыс сначала обучали нажатию на рычаг для получения поилки, а затем, используя активность нейронов первичной моторной коры и вентролатерального таламуса для автоматической подачи поилки, обучали крыс оперировать поилкой, только изменяя активность нейронов, специфически активирующихся в данном поведении (Chapin et al., 1999). Обусловленность подачи поилки только активностью нейронов, а не мышечной активностью привела в итоге к отсутствию поведения нажатия как такового. Такая ситуация не была бы возможна, если бы отсутствовало опережение нейронной активности.

С течением формирования новой системы происходит постепенное развитие опережения активности нервной системы. В экспериментах, где кролики обучались тому, что за вспышкой света следовало электрокожное раздражение, было показано, что при подаче зрительного сигнала вызванные потенциалы, регистрируемые в соматосенсорной и в зрительной коре, были так скоординированы во времени, что вызванный потенциал в соматосенсорной коре слегка опережал вызванный потенциал зрительной коры (Швырков, 1973).

Нейроны, активирующиеся в периоде ожидания выполнения действия (delay period), являются частным случаем демонстрации опережения активности мозга. Активации нейронов во время такого вида относительной неподвижности животных были многократно показаны во многих задачах (см., например: Miyachi et al., 2002; Wang et al., 2015; Zhou et al., 2015). Предваряющая активность может начинаться в разные периоды ожидания и прекращаться в разные моменты относительно событий эксперимента (например: Narayanan, Laubach, 2009). Эксперименты показывают, что эти предсказания или ожидания могут иметь организованную временную структуру, как было показано, например, для нейронов области CA1 гиппокам-

па (MacDonald et al., 2011; MacDonald et al., 2013). Обнаружение того, что последовательность активаций нейронов, например, гиппокампа во время периода ожидания соответствует последовательности активаций во время реального перемещения животного в лабиринте, позволяет предполагать, что активность мозга «отражает» планирование собственных действий (Pastalkova et al., 2008).

Рассогласование между прогнозируемой (на основании филогенетического и онтогенетического опыта) и текущей ситуацией приводит к комплексу пробного поведения или ориентировочно-исследовательскому поведению. В классических экспериментах с запираемым животным в клетке, из которой оно могло освободиться, открыв задвижку, можно видеть, что у животного нет готовых пар «стимул–реакция», выбор двигательного ответа все время разный, иначе животное не осуществляло бы разные пробные акты, пытаясь освободиться (Thorndike, 1927).

Если привычная пространственно-временная организация активности клеток не приводит к ожидаемому результату, то требуется реорганизация активности и создание нового пространственно-временного паттерна активности нейронных групп. В экспериментах по перешиванию мышцы-сгибателя и мышцы-разгибателя у кошки было продемонстрировано, как происходит подобная реорганизация. Поскольку в тот момент, когда было необходимо согнуть лапу для переноса ее вперед при ходьбе, происходило ее разгибание, кошка не могла ходить. Однако по прошествии нескольких месяцев кошка научалась передвигаться все лучше и лучше. Определенная перестройка активности клеток нервной системы приводила к тому, что кошка вновь достигала необходимого ей результата – передвижения в пространстве. Результат, таким образом, являлся системообразующим фактором, организующим новую систему (Анохин, 1935/1975). При недостижении результата происходит проба разных вариантов организации активности клеток организма, пока не будет найдена необходимая комбинация.

Этот перебор возможностей при недостижении результата (в самом общем случае при несоответствии ожидаемой и текущей ситуации) был многократно описан в литературе как «ориентировочный рефлекс» (arousal) или поисковое поведение. Такой комплекс ориентировочных актов является начальным этапом любого обучения (Анохин, 1958; Соколов, 1958; Виноградова, 1961). Довольно давно была высказана гипотеза, что ориентировочная реакция определяется «историей» организма (Конорский, 1958). Экспериментально было показано, что выраженность и направленность пробного по-

ведения отличаются в зависимости от предварительной истории обучения (Сварник и др., 2011). Поскольку при пробном поведении реактивируется большое количество нейронных групп ранее приобретенных видов поведения, можно ожидать, что на начальных этапах обучения должно наблюдаться большее число активных нейронов. Действительно, было показано, например, что начало обучения оборонительному поведению (на ритмический световой раздражитель) сопровождается широкой иррадиацией по корковым структурам ритмических колебаний (Ливанов и др., 1951). При регистрации нейронов передней цингулярной коры у крыс в задаче выбора питьевого колодца в зависимости от ценности подкрепления было обнаружено, что частота активности увеличивается при непредсказанных изменениях ценности (Bryden et al., 2011). Также было показано, что при неожиданном для крыс изменении ситуации (нажатие на одну из педалей перестает быть эффективным) происходит резкое, скоординированное и довольно обширное изменение активности нейронных групп в медиальной префронтальной коре (Karlsson et al., 2012). В исследованиях по моделированию динамики пространственно-временных паттернов активности нейронных групп при обучении новой задаче было показано, что число активированных элементов выше на начальных этапах приобретения навыка, а также после выполнения ошибочных попыток (Dehaene et al., 1998).

Можно предположить, что внимание в этом смысле – такое же ориентировочное поведение, но в более сфокусированной области предсказаний. Было показано, например, что повышение активации нейрона гиппокампа при сканирующем движении головы в сторону какого-либо места предсказывало возникновение специализации данного нейрона относительно данного места во время первого попадания туда животного (Mopaso et al., 2014).

Сложность детекции сигналов в окружающей действительности в часто встречающемся состоянии «отсутствующего» или «блуждающего сознания» (Ward, Wegner, 2013) свидетельствует в пользу того, что осознание – это активный процесс, требующий совпадающих предсказаний. Если мы не готовы что-то воспринять, то мы можем воспринять это, только постепенно приближаясь к той организации пространственно-временной активности, которая соответствует определенному соотношению организма и среды. Было показано, что осознанное восприятие сопровождается снижением вариабельности общемозгового паттерна активности, измеряемого по МЭГ (Schurger et al., 2015). Характерное для огромного числа жи-

вых организмов снижение или полное отсутствие поведенческого отклика, например, во сне (Allada, Siegel, 2008) может быть связано именно с отсутствием опреждающего предсказания.

Было показано, что в верхних бугорках четверохолмия обезьяны активность нейронов, связанных с презентацией светового сигнала, зависит от того, какого поведения требует появление этого светящегося кружка, и если, по условиям задачи одной из серии, обезьяна должна перевести взор на этот кружок (т. е. «обратить внимание»), то в этом случае частота активности таких нейронов выше, чем в случае, когда обезьяна должна продолжать фиксировать взор на центральной точке экрана (см.: Nikosaka, 1999).

Во многих работах было показано, что неосознаваемые впечатления тем не менее влияют на дальнейшее поведение испытуемых. Например, при предъявлении фотографий обнаженных людей по методу вызванного движением межглазного подавления оказалось, что это неосознаваемое предъявление влияет на последующее распределение внимания (Jiang et al., 2006). «Замаскированная» (неосознаваемая из-за быстрого предъявления следующего объекта) демонстрация лиц с экспрессией страха или злобы сопровождалась активностью нейронов миндалины, что обычно происходит и при осознаваемой демонстрации таких лиц (Suslow et al., 2006).

При регистрации нейронной активности у пациентов было обнаружено, что увеличение частоты активности нейронов при кратком неосознаваемом предъявлении знакомых лиц (свидетельствующее о специфичности активности данных нейронов) также наблюдается, однако эта частота достоверно ниже, чем в случае, когда испытуемые осознавали, что за лицо им было предъявлено на экране, при этом время предъявления в некоторых случаях могло быть сокращено до 33 мсек (Quiroga et al., 2008b). Нейроны, активность которых была связана с предъявлением фотографии, например Билла Клинтона, демонстрировали более высокую частоту генерации потенциалов действия во время попыток, когда испытуемые сообщали о замеченном изменении в предъявляемых картинках во время экспериментов, направленных на изучение так называемой «слепоты к изменению» (Reddy et al., 2006). Невозможность увидеть слишком краткие события не может быть объяснена с точки зрения обработки информации, ведь «информация детектируется». Если она «залетела» в мозг, почему мы не можем дать об этом отчет?

Внимание (так же как и сознание, (память, мышление, восприятие и др. угие явления, описываемые в психологии), не располагается в каком-то месте мозга, а представляет собой определенную зако-

номерность пространственно-временной организации нейронной активности. Пожалуй, самой лучшей метафорой активности нейронных групп можно считать метафору оркестра, приписываемую Вольфу Зингеру. Оркестр состоит из множества разных инструментов, каждый из которых играет свою партию, которая заключается в определенной последовательности каких-то звуков. Также ведет себя каждый из нейронов. Вместе, вступая каждый в свое время, они создают сложную «мелодию» своей активности. Если они все вместе, не соблюдая пространственно-временных паттернов, будут «играть», то получится хаотический шум, а не что-то, что мы называем «мелодией». Так происходит во время эпилептической активности мозга, когда все нейроны вместе начинают генерировать потенциалы действия. В норме нейроны так себя не ведут. Они все вместе создают некую «мелодию» или пространственно-временной паттерн. У этого оркестра нет дирижера. Те, кто неудачно играл, элиминировались в процессе эволюции и не смогли передать дальше возможность сложить ту или иную нейронную группу. Нейроны достаточно хорошо знают свои партии и могут создавать на их основе новые мелодии. Неудачные комбинации больше не исполняются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным принципом функционирования живого организма, и в частности, его мозга необходимо считать активность, опережающую действительность. Такая активность координируется, прежде всего, за счет активности нейронных групп, которые в силу разветвленности своих контактов имеют возможность химически взаимодействовать с огромным числом других клеток. Координирующая активность нейронных групп складывается постепенно с течением формирования и дифференциации индивидуального опыта, всё более и более развернутых или дифференцированных соотношениях организма и среды (субъективных представлений у организма о своей окружающей среде). Живые организмы любого уровня сложности отличаются от неживых объектов тем, что способны адаптироваться к окружающей их среде за счет опережающего изменения процессов своего функционирования. В случае достаточно большого числа клеток, как у многоклеточных организмов, координация совместной активности опосредуется нейронами. Основными принципами формирования нейронных групп являются принцип вариативности нейронной активности, зависящей от имеющегося опыта, и принцип отбора нейронных популяций в зависимости от проявляемых активаций на соответствие с требованиями действительности.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамова А. Б., Анохин К. В.* Индукция гена *c-fos* в мозге цыплят при зрительном импринтинге // Журнал высшей нервной деятельности. 1997. Т. 47. С. 766–770.
- Александров И. О., Максимова Н. Е.* Научение // Психология сегодня. М.: Инфра-М, 1997.
- Александров И. О., Максимова Н. Е.* Закономерности формирования нового компонента структуры индивидуального знания // Психологический журнал. 2003. Т. 24. № 6. С. 55–76.
- Александров Ю. И.* Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука, 1989.
- Александров Ю. И.* Системогенез и смерть нейронов // Нейрохимия. 2004. Т. 21. № 1. С. 5–14.
- Александров Ю. И.* Научение и память: традиционный и системный подходы // Журнал высшей нервной деятельности. 2005. Т. 55. № 6. С. 842–860.
- Александров Ю. И., Александров И. О.* Активность нейронов зрительной и моторной областей коры мозга при осуществлении поведенческого акта с открытыми и закрытыми глазами // Журнал высшей нервной деятельности. 1981. Т. 31. № 6. С. 1179–1189.
- Александров Ю. И., Греченко Т. Н., Гаврилов В. В.* и др. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // Журнал высшей нервной деятельности. 1997. Т. 47. № 2. С. 243–260.
- Александров Ю. И., Гринченко Ю. В.* Иерархическая организация элементарного поведенческого акта // Системные аспекты нейрофизиологии поведения. М.: Наука, 1979.
- Александров Ю. И., Гринченко Ю. В.* Иерархическая организация физиологических субсистем и нейрональная активность в пищедобывательном поведенческом акте // Нейрофизиологические механизмы поведения. М.: Наука, 1982.
- Александров Ю. И., Сварник О. Е.* Принцип отбора в развитии индивида // Когнитивные исследования: Проблема развития / Под ред. Д. В. Ушакова. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2009. С. 77–100.

-
- Александров Ю. И., Швырков В. Б.* Латентные периоды и синхронность разрядов нейронов зрительной и соматосенсорной коры в ответ на условную вспышку света // *Нейрофизиология*. 1974. Т. 6. № 5. С. 551–553.
- Александров Ю. И., Шевченко Д. Г., Горкин А. Г., Гринченко Ю. В.* Динамика системной организации поведения в его последовательных реализациях // *Психологический журнал*. 1999. Т. 20. № 2. С. 82–89.
- Амельченко Е. М., Зворыкина С. В., Безряднов Д. В., Чехов С. А., Анохин К. В.* Восстановление нарушенной памяти и экспрессия гена *c-fos* в мозге амнестичных животных в ответ на напоминающие воздействия // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012. Т. 153. № 5. С. 698–702.
- Анохин К. В.* Генные зонды для картирования нервных сетей при обучении // *Принципы и механизмы деятельности мозга человека*. Л.: Наука, 1989.
- Анохин, К. В.* Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // *Журнал высшей нервной деятельности*. 1997. Т. 47. № 2. С. 261–279.
- Анохин К. В., Судаков К. В.* Системная организация поведения: Новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении // *Успехи физиологических наук*. 1993. Т. 24. № 3. С. 53–70.
- Анохин П. К.* Проблемы высшей нервной деятельности. М.: АМН СССР, 1949.
- Анохин П. К.* Роль ориентировочно-исследовательской реакции в образовании условного рефлекса // *Ориентировочный рефлекс и ориентировочная исследовательская деятельность*. М.: Изд-во АПН РСФСР, 1958.
- Анохин П. К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Изд-во «Медицина», 1968.
- Анохин П. К.* Системный анализ интегративной деятельности нейрона // *Успехи физиологических наук*. 1974. Т. 5. С. 5–92.
- Анохин П. К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
- Безденежных Б. Н.* Активность корковых нейронов в пищедобывательном поведении при микроионофоретическом подведении к ним ацетилхолина и L-глутамата // *Журнал высшей нервной деятельности*. 1983. Т. 33. С. 500–507.
- Бергер Г.* Психофизиология в 12 лекциях. Берлин: Издательство Восток, 1923.
- Берташвили И. С.* Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. М.: Наука, 1974.
- Беритов И. С.* Структурные и функциональные основы психической деятельности. М.: Изд-во АН СССР, 1963.

-
- Бернштейн Н. А.* Биомеханика и физиология движений. М.: Изд-во «Институт практической психологии», 1997.
- Бехтерев В. М.* Обоснование объективной психологии // Проблемы развития и воспитания человека. М.–Воронеж: Изд-во «Институт практической психологии», 1997.
- Бобровников Л. В.* Исследование корковых нейронов методом микроионофореза, управляемого нейронной активностью // Журнал высшей нервной деятельности. 1986. Т. 36. № 5. С. 975–977.
- Брушлинский А. В.* Проблемы психологии субъекта. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 1994.
- Брушлинский А. В., Сергиенко Е. А.* Ментальная репрезентация как системная модель в когнитивной психологии // Ментальная репрезентация: Динамика и структура. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 1998.
- Виноградова О. С.* Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы. М.: Изд-во АПН РСФСР, 1961.
- Виноградова О. С.* Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975.
- Виноградова О. С.* Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм // Журнал высшей нервной деятельности. 2000. Т. 50. № 5. С. 743–773.
- Воронин Л. Г.* Высшая нервная деятельность человека и животных. М.: Наука, 1990.
- Гаврилов В. В.* Формирование индивидуального опыта с помощью и без помощи экспериментатора, а также при наблюдении за поведением других // Психология человека в современном мире / Под ред. А. Л. Журавлева, М. И. Воловиковой, Л. Г. Дикой, Ю. И. Александрова. М.: «Изд-во Институт психологии РАН», 2009.
- Гальперин П. Я.* Методы обучения и умственное развитие ребенка. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985.
- Гиппенрейтер Ю. Б.* Введение в общую психологию. М.: ЧеРо, 1996.
- Горкин А. Г.* Поведенческая специализация нейронов коры на разных этапах обучения // ЭЭГ и нейрональная активность в психофизиологических исследованиях. М.: Наука, 1987.
- Горкин А. Г., Шевченко Д. Г.* Стабильность поведенческой специализации нейронов // Журнал высшей нервной деятельности. 1990. Т. 40. № 2. С. 291–300.
- Горкин А. Г., Шевченко Д. Г.* Отражение структуры памяти в активности системоспецифичных нейронов // Психологический журнал. 1991. Т. 12. № 2. С. 60–69.
- Горкин А. Г., Шевченко Д. Г.* Отражение истории обучения в активности нейронов лимбической коры кроликов // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 1993. Т. 43. № 1.

- Греченко Т. Н., Харитонов А. Н., Жегалло А. В., Александров Ю. И. Психологический анализ осцилляторных процессов в поведении биосоциальных систем // Психологический журнал. 2015. Т. 36. № 6. С. 76–87.
- Гринченко Ю. В. Активность корковых нейронов кролика в пищевом акте при изменении вида пищи // Журнал высшей нервной деятельности. 1982. Т. 32. № 6. С. 1167–1169.
- Гринченко Ю. В., Швырков В. Б., Рейман К. Организация активности нейронов гиппокампа в пищевом поведении // Системные аспекты нейрофизиологии поведения. М.: Наука, 1979.
- Давыдов В. В. Виды обобщения в обучении. М.: Педагогика, 1972.
- Декарт Р. Страсти души // Декарт Р. Собр. соч. В 2 т. М.: Мысль, 1989.
- Джеймс У. Психология. М.: Академический проект Гаудеамус, 2011.
- Дубровский Д. И. Психические явления и мозг. М.: Наука, 1971.
- Зарайская И. Ю., Александрова Е. А., Ефимова О. И., Лазуткин А. А., Анохин К. В. Экспрессия ранних генов как молекулярно-генетический маркер пластичности нервной системы при обучении в раннем постнатальном онтогенезе // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2004. Т. 90. № 8.
- Иваницкий А. М., Стрелец В. Б., Корсаков И. А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: Наука, 1984.
- Иваницкий Г. А. Распознавание типа решаемой в уме задачи по нескольким секундам ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 1997. Т. 47. № 4. С. 743–747.
- Иоффе М. Е. Кортико-спинальные механизмы инструментальных двигательных реакций. М.: Наука, 1975.
- Карпов А. П., Горкин А. Г. Детерминация активности нейронов обонятельной луковицы // Нейроны в поведении: системные аспекты. М.: Наука, 1986.
- Конорский Ю. М. Корковое представительство безусловных рефлексов // Симпозиум «ЭЭГ и условный рефлекс». М.: Наука, 1958.
- Корочкин Л. И., Михайлов А. Т. Введение в нейрогенетику. М., Наука, 2000.
- Крик Ф. Мысли о мозге // Мозг. М.: Мир, 1984.
- Крушинский Л. В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1960.
- Крушинский Л. В. Записки московского биолога. Загадки поведения животных. М.: Языки славянской культуры, 2006.
- Крылов А. К., Загускин С. Л., Гуров Ю. В. Адаптация организма человека к неблагоприятным факторам внешней среды // Вестник Российского гуманитарного научного фонда. 2012. № 3. С. 137–146.
- Кузина Е. А., Горкин А. Г., Александров Ю. И. Активность нейронов ретроспленальной коры крыс на ранних и поздних этапах консолидации

- ции памяти // Журнал высшей нервной деятельности. 2015. Т. 65. № 2. С. 248–253.
- Кунин Е. В. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. М.: ЗАО «Изд-во „Центр-полиграф“», 2014.
- Лазуткин А. А., Иванова А. А., Rogozin П. Д., Зарайская И. Ю. Особенности экспрессии транскрипционного фактора *c-fos* на разных этапах развития зрительной коры мышей // Академический журнал Западной Сибири. 2013. Т. 9. № 4 (47). С. 108–109.
- Ливанов М. Н., Королькова Т. А., Френкель М. Электрофизиологические исследования высшей нервной деятельности // Журнал высшей нервной деятельности. 1951. Т. 1. № 4.
- Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1973.
- Малеева Н. Е., Бикбулатова Л. С., Иволгина Г. Л., Анохин К. В., Лимборская С. А., Кругликов Р. И. Активация протоонкогена *c-FOS* в различных структурах головного мозга крыс при обучении и псевдообуславливании // Доклады Академии наук СССР. 1990. Т. 314. С. 762–764.
- Малеева Н. Е., Иволгина Г. Л., Анохин К. В., Лимборская С. А. Анализ экспрессии протоонкогена *c-fos* в коре головного мозга крыс при обучении // Генетика. 1989. Т. 25. С. 1119–1121.
- Найссер У. Познание и реальность. М.: Прогресс, 1981.
- Непомнящих В. А. Спонтанная изменчивость инстинктивного поведения животных // Этология и зоопсихология. 2010. Т. 2. С. 1–13.
- Непомнящих В. А. Есть ли свобода воли у беспозвоночных? // Этология и зоопсихология. 2011. Т. 2. С. 1–10.
- Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Л.: Государственное медицинское изд-во, 1934.
- Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных: Условные рефлексы. Л.: Государственное изд-во – Москва, 1928.
- Павлов И. П. Полн. собр. соч. М.: Изд-во Академии наук СССР, 1951.
- Полетаева И. И., Зорина З. А. Исследование простой формы когнитивных способностей животных: генетические подходы // Российский журнал когнитивной науки. 2014. Т. 1. № 3. С. 31–55.
- Пономарев Я. А. Психологическое и физиологическое в системе комплексного исследования // Системный подход к психофизиологической проблеме. М.: Наука, 1982.
- Поппер К. Объективное знание: Эволюционный подход. М.: УРСС, 2002.
- Рождествин А. В., Сварник О. Е., Гринченко Ю. В., Александров Ю. И. Закономерности актуализации элементов индивидуального опыта разной степени дифференцированности в процессе организации поведения // Психологический журнал. 2015. Т. 36. № 3. С. 67–72.
- Роуз С. Устройство памяти. От молекул к сознанию. М.: Мир, 1995.

-
- Сахаров Д. А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1990. Т. 26. №5. С. 733–741.
- Сварник О. Е. Формирование индивидуального опыта и его нейрогенетическое обеспечение (экспрессия гена *c-fos*): Дис. ... канд. психол. наук. М., 2003.
- 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 научении // Журнал высшей нервной деятельности. 2001. Т. 51. №6. С. 758–761.
- Сварник О. Е., Фадеева Т. А., Анохин К. В., Александров Ю. И. Этапы формирования индивидуального опыта: поведенческие и нейрогенетические особенности // Тенденции развития современной психологической науки. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2007.
- Сварник О. Е., Булава А. И., Фадеева Т. А., Александров Ю. И. Закономерности реорганизации памяти о навыках, сформированных при одно- и многоэтапном обучении // Экспериментальная психология. 2011. Т. 4. №2. С. 5–14.
- Сварник О. Е., Анохин К. В., Александров Ю. И. Опыт первого, «вибриссного», навыка влияет на индукцию экспрессии *c-Fos* в нейронах бокового поля соматосенсорной коры крыс при обучении второму, «невибриссному», навыку // Журнал высшей нервной деятельности. 2014. Т. 63. №6. С. 77–81.
- Сеченов И. М. Кому и как разрабатывать психологию? // Избранные философские и психологические произведения. ОГИЗ, Гос. изд-во политической литературы, 1947.
- Сеченов И. М. Психология поведения. М.: Изд-во «Институт практической психологии», 1997.
- Смит К. Биология сенсорных систем. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005.
- Созинов А. А., Крылов А. К., Александров Ю. И. Эффект интерференции в изучении психологических структур // Экспериментальная психология. 2013. Т. 6. №1. С. 5–47.
- Созинов А. А., Пескова П. А., Александров Ю. И. Оценка постоянства связи выполнения актов поведения и активности нейрона при механическом повреждении его мембраны // Естественно-научный подход в современной психологии / Под. ред. В. А. Барабанщикова. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2014.
- Соколов Е. Н. Ориентировочный рефлекс: его структура и механизмы // Ориентировочный рефлекс и ориентировочная исследовательская деятельность. М.: Изд-во АПН РСФСР, 1958.
- Соколов Е. Н. Механизмы памяти. М.: Из-во Моск. ун-та, 1969.
- Соколов Е. Н. Нейронные механизмы памяти и обучения. М.: Наука, 1981.

- Толмен Э. Когнитивные карты у крыс и человека // Хрестоматия по истории психологии. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1980.
- Узнадзе Д. Н. Экспериментальные основы психологии установки. Тбилиси: Изд-во Академии наук Грузинской ССР, 1961.
- Ухтомский А. А. Собр. соч. Л.: Изд-во Ленингр. гос. ун-та им. А. А. Жданова, 1950.
- Хорн Г. Память, импринтинг и мозг. М.: Мир, 1985.
- Чуприкова Н. И. Всеобщий универсальный дифференционно-интеграционный закон развития как основа междисциплинарной парадигмальной теории. Перспективы исследования // Дифференционно-интеграционная теория развития. М.: Языки славянских культур, 2011.
- Швырков В. Б. Сравнительная характеристика опережающего и безусловного возбуждений в сомато-сензорной коре кролика при выработке условного оборонительного рефлекса // Журнал высшей нервной деятельности. 1969. Т. 19. № 1. С. 3–9.
- Швырков В. Б. Нейрональные механизмы узнавания как компонент функциональной системы поведенческого акта // Принципы системной организации функций. М.: Наука, 1973.
- Швырков, В. Б. Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. М.: Наука, 1978.
- Швырков В. Б. Системная детерминация активности нейронов в поведении // Успехи физиологических наук. 1983. Т. 14. № 1.
- Швырков В. Б. Психофизиологическое изучение структуры субъективного отражения // Психологический журнал. 1985. Т. 6. № 3.
- Швырков В. Б. Изучение активности нейронов как метод психофизиологического исследования поведения // Нейроны в поведении: системные аспекты. М.: Наука, 1986.
- Швырков В. Б. Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики / Под ред. Ю. И. Александрова. М.: Изд-во «Институт психологии РАН, 1995.
- Швырков В. Б. Введение в объективную психологию: нейрональные основы психики: Избранные труды. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2006.
- Швырков В. Б., Безденежных Б. Н. Роль анализаторов условного и безусловного раздражений в функциональной системе условнорефлекторного поведенческого акта // Журнал высшей нервной деятельности. 1973. Т. 23. № 1. С. 15.
- Швырков В. Б., Гринченко Ю. В. Электрофизиологическое изучение акцептора результатов действия в инструментальном поведении // Журнал высшей нервной деятельности. 1972. Т. 22. № 4. С. 792.
- Швыркова Н. А., Андрушко С. В. Активность нейронов сенсомоторной области коры мозга кроликов в зоосоциальном поведении // Журнал высшей нервной деятельности. 1990. Т. 40. № 1. С. 52–58.

- Швыркова Н. А., Швырков В. Б.* Активность нейронов зрительной коры при пищевом и оборонительном поведении // *Нейрофизиология*. 1975. Т. 7. № 1. С. 100.
- Шерстнев В. В.* Нейрохимическая характеристика «молчащих» нейронов коры мозга // *Доклады Академии наук СССР*. 1972. Т. 202. № 6. С. 1473–1476.
- Эделмен Дж.* Селекция групп и фазная повторная сигнализация; теория высших функций головного мозга // *Разумный мозг*. М.: Мир, 1981.
- Юнг К. Г.* Проблемы души нашего времени. М.: Прогресс, 1996.
- Abel T., Lattal K. M.* Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval // *Current Opinion in Neurobiology*. 2001. V. 11. P. 180–187.
- Abraham W. C., Goddard G. V.* Asymmetric relationship between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression // *Nature*. 1983. V. 305. P. 717–719.
- Abraham W. C., Mason S. E., Demmer J., Williams J. M., Richardson C. L., Tate W. P., Lawlor P. A., Dragunow M.* Correlation between immediate early gene induction and the persistence of long-term potentiation // *Neuroscience*. 1993. V. 56. P. 717–727.
- Adachi R., Yamada R., Kuba H.* Plasticity of the axonal trigger zone // *Neuroscientist*. 2015. V. 21 (3). P. 255–265.
- Addis D. R., Wong A. T., Schacter D. L.* Age-related changes in the episodic simulation of future events // *Psychol Sci*. 2008. V. 19 (1). P. 33–41.
- Addis D. R., Sacchetti D. C., Ally B. A., Budson A. E., Schacter D. L.* Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease // *Neuropsychologia*. 2009. V. 47 (12). P. 2660–2671.
- Afraz S. R., Kiani R., Esteky H.* Microstimulation of inferotemporal cortex influences face categorization // *Nature*. 2006. V. 442 (7103). P. 692–695.
- Ahrens M. B., Orger M. B., Robson D. N., Li J. M., Keller P. J.* Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy // *Nat. Methods*. 2013. V. 10 (5). P. 413–420.
- Aitkin L. M., Moore D. R.* Inferior colliculus. II. Development of tuning characteristics and tonotopic organization in central nucleus of the neonatal cat // *J. Neurophysiol*. 1975. V. 38. P. 1208–1216.
- Akemann W., Mutoh H., Perron A., Park Y. K., Iwamoto Y., Knopfel T.* Imaging neural circuit dynamics with a voltage-sensitive fluorescent protein // *J. Neurophysiol*. 2012. V. 108 (8). P. 2323–2337.
- Alexandrov Yu. I., Grinchenko Yu. V., Bodunov M. V., Matz V. N., Korpusova A. V., Laukka S., Sams M.* Neuronal subserving of behavior before and after chronic ethanol treatment // *Alcohol*. 2000. V. 22. P. 97–106.
- 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 spe-

-
- cifically activated during alcohol-acquisition behavior // *Acta Physiol. Scand.* 2001. V. 171. P. 87–97.
- Alexandrov Y. I., Sams M. E.* Emotion and consciousness: ends of a continuum // *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005. V. 25 (2). P. 387–405.
- Ali A. B., Deuchars J., Pawelzik H., Thomson A. M.* CA1 pyramidal to basket and bistratified cell EPSCs: dual intracellular recordings in rat hippocampal slices // *Journal of Physiology.* 1998. V. 507. P. 201–217.
- Ali A. B., Thomson A. M.* Facilitating pyramid to horizontal oriens–alveus interneurone inputs: dual intracellular recordings in slices of rat hippocampus // *Journal of Physiology.* 1998. V. 507. P. 185–199.
- Alivisatos A. P., Chun M., Church G. M., Greenspan R. J., Roukes M. L., Yuste R.* The brain activity map project and the challenge of functional connectomics // *Neuron.* 2012. V. 74 (6). P. 970–974.
- Alkire M. T., Hudetz A. G., Tononi G.* Consciousness and anesthesia // *Science.* 2008. V. 322 (5903). P. 876–880.
- Allada R., Siegel J. M.* Unearthing the phylogenetic roots of sleep // *Curr. Biol.* 2008. V. 18 (15). P. R670–R679.
- Altman J.* Are new neurons formed in the brains of adult mammals? // *Science.* 1962. V. 135. P. 1127–1128.
- Altman J., Das G. D.* Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* 1965. V. 124. P. 319–335.
- Alving B. O.* Spontaneous activity in isolated somata of *Aplysia* pacemaker neurons // *J. Gen. Physiol.* 1968. V. 51 (1). P. 29–45.
- Ambrogini P., Orsini L., Mancini C., Ferri P., Ciaroni S., Cuppini R.* Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus // *Neurosci. Lett.* 2004. V. 359 (1–2). P. 13–16.
- An B., Hong I., Choi S.* Long-term neural correlates of reversible fear learning in the lateral amygdala // *J. Neurosci.* 2012. V. 32 (47). P. 16845–16856.
- Anokhin K. V., Mileusnic R., Shamakina I. Y., Rose S. P. R.* Effects of early experience on c-fos gene expression in the chick forebrain // *Brain Res.* 1991. V. 544. P. 101–107.
- Anokhin K. V., Rose S. P. R.* Learning-induced increase of immediate early gene messenger RNA in the chick forebrain // *Eur. J. Neurosci.* 1991. V. 3. P. 162–167.
- Anokhin K. V., Tiunova A. A., Rose S. P.* Reminder effects – reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks // *Eur J. Neurosci.* 2002. V. 15 (11). P. 1759–1765.
- Araki C. M., Hamassaki-Britto D. E.* Motion-sensitive neurons in the chick retina: a study using Fos immunohistochemistry // *Brain Research.* 1998. V. 794. P. 333–337.

-
- Arama J., Abitbol K., Goffin D., Fuchs C., Sihra T. S., Thomson A. M., Jovanovic J. N. GABAA receptor activity shapes the formation of inhibitory synapses between developing medium spiny neurons // *Front Cell Neurosci.* 2015. V. 9.
- Arruda-Carvalho M., Sakaguchi M., Akers K. G., Josselyn S. A., Frankland P. W. Posttraining ablation of adult-generated neurons degrades previously acquired memories // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 15113–15127.
- Arvanitaki A., Chalazonitis N. Action potentials of giant neuron soma (*Aplysia*) // *Arch. Sci. Physiol. (Paris)*. 1955. V. 9 (2). P. 115–144.
- Arzi A., Shedlesky L., Ben-Shaul M., Nasser K., Oksenberg A., Hairston I. S., Sobel N. Humans can learn new information during sleep // *Nat. Neurosci.* 2012. V. 15 (10). P. 1460–1465.
- Aserinsky E., Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep // *Science*. 1953. V. 118 (3062). P. 273–274.
- Baars B. J., Franklin S., Ramsoy T. Z. Global workspace dynamics: cortical “binding and propagation” enables conscious contents // *Front Psychol.* 2013. V. 4.
- Badiani A., Oates M. M., Day H. E. W., Watson S. J., Akil H., Robinson T. E. Amphetamine-induced behavior, dopamine release and c-fos mRNA expression: Modulation by environmental novelty // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 10579–10593.
- Baeg E. H., Kim Y. B., Kim J., Ghim J. W., Kim J. J., Jung M. W. Learning-induced enduring changes in functional connectivity among prefrontal cortical neurons // *J. Neurosci.* 2007. V. 27 (4). P. 909–918.
- Bakin J. S., Weinberger N. M. Classical conditioning induces CS-specific receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig // *Brain Res.* 1990. V. 536 (1–2). P. 271–286.
- Bailey C. H., Kandel E. R. Structural changes accompanying memory storage // *Annu. Rev. Physiol.* 1993. V. 55. P. 397–426.
- Barnes D. C., Wilson D. A. Slow-wave sleep-imposed replay modulates both strength and precision of memory // *J. Neurosci.* 2014. V. 34 (15). P. 5134–5142.
- Barnes G. R., Hillebrand A., Fawcett I. P., Singh K. D. Realistic spatial sampling for MEG beamformer images // *Human Brain Mapping*. 2004. V. 23. P. 120–127.
- Barnes S., Jacklet J. W. Ionic currents of isolated retinal pacemaker neurons: projected daily phase differences and selective enhancement by a phase-shifting neurotransmitter // *J. Neurophysiol.* 1997. V. 77 (6). P. 3075–3084.
- Bartel D. P., Sheng M., Lau L. F., Greenberg M. E. Growth factors and membrane depolarization activate distinct programs of early response gene expression: Dissociation of fos and jun induction // *Genes and Development*. 1989. V. 3. P. 304–313.

-
- Bartels A., Zeki S. The neural basis of romantic love // *Neuroreport*. 2000. V. 11 (17). P. 3829–3834.
- Bartsch T., Butler C. Transient amnesic syndromes // *Nat. Rev. Neurol.* 2013. V. 9 (2). P. 86–97.
- Baude A., Nusser Z., Roberts J.D. B., Mulvihill E., McIlhinney R.A.J., Somogyi P. The metabotropic glutamate receptor (mGluR1 α) is concentrated at perisynaptic membrane of neuronal subpopulations as detected by immunogold reaction // *Neuron*. 1993. V. 11. P. 771–787.
- Bavelier D., Brozinsky C., Tomann A., Mitchell T., Neville H., Liu G. Impact of early deafness and early exposure to sign language on the cerebral organization for motion processing // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. P. 8931–8942.
- Beck C.H.M., Fibiger H.C. Conditioned fear-induced changes in behavior and in the expression of the immediate early gene c-fos: With and without diazepam pretreatment // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. P. 709–720.
- Beck F., Eccles J.C. Quantum aspects of brain activity and the role of consciousness // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1992. V. 89 (23). P. 11357–11361.
- Becker E.B., Stoodley C.J. Autism spectrum disorder and the cerebellum // *Int. Rev. Neurobiol.* 2013. V. 113. P. 1–34.
- Bekinschtein T.A., Shalom D.E., Forcato C., Herrera M., Coleman M.R., Manes F.F., Sigman M. Classical conditioning in the vegetative and minimally conscious state // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12 (10). P. 1343–1349.
- Bender K.J., Trussell L.O. The physiology of the axon initial segment // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 249–265.
- Bilinski P., Wojtyła A., Kapka-Skrzypczak L., Chwedorowicz R., Cyranka M., Studzinski T. Epigenetic regulation in drug addiction // *Ann. Agric Environ. Med.* 2012. V. 19 (3). P. 491–496.
- Bendor D., Wilson M.A. Biasing the content of hippocampal replay during sleep // *Nat. Neurosci.* 2012. V. 15 (10). P. 1439–1444.
- Bennett M.R. The concept of long term potentiation of transmission at synapses // *Prog. Neurobiol.* 2000. V. 60 (2). P. 109–137.
- Bennett C.M., Baird A.A., Miller M.B., Wolford G.L. Neural Correlates of Interspecies Perspective Taking in the Post-Mortem Atlantic Salmon: An Argument For Proper Multiple Comparisons Correction // *JSUR*. 2010. V. 1. P. 1–5.
- Berkowitz S.R., Laney C., Morris E.K., Garry M., Loftus E.F. Pluto behaving badly: false beliefs and their consequences // *Am. J. Psychol.* 2008. V. 121 (4). P. 643–660.
- Berman D.E., Dudai Y. Memory Extinction, Learning Anew and Learning the New: Dissociations in the Molecular Machinery of Learning in Cortex // *Science*. 2001. V. 291. P. 2417–2419.
- Bermudez Contreras E.J., Schjetnan A.G., Muhammad A., Bartho P., McNaughton B.L., Kolb B., Gruber A.J., Luczak A. Formation and reverberation of sequential neural activity patterns evoked by sensory stimulation are

-
- enhanced during cortical desynchronization // *Neuron*. 2013. V. 79 (3). P. 555–566.
- Berretta S., Parthasarathy H. B., Graybiel A. M.* Local release of GABAergic inhibition in the motor cortex induces immediate-early gene expression in indirect pathway neurons of the striatum // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 4752–4763.
- Berridge M.* Second messenger dualism in neuromodulation and memory // *Nature*. 1986. V. 323. P. 294–295.
- Bertaina V., Destrade C.* Differential time courses of c-fos mRNA expression in hippocampal subfields following acquisition and recall testing in mice // *Cognitive Brain Res.* 1995. V. 2. P. 269–275.
- Bertaina-Anglade V., Tramu G., Destrade C.* Differential learning-stage dependent patterns of c-Fos protein expression in brain regions during the acquisition and memory consolidation of an operant task in mice // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. P. 3803–3812.
- Bialy M., Nikolaev E., Beck J., Kaczmarek L.* Delayed c-fos expression in sensory cortex following sexual learning in male rats // *Mol. Brain Res.* 1992. V. 14. P. 352–356.
- Bibb J. A., Mayford M. R., Tsien J. Z., Alberini C. M.* Cognition enhancement strategies // *J. Neurosci.* 2010. V. 30 (45). P. 14987–14992.
- Bisley J. W., Zaksas D., Droll J. A., Pasternak T.* Activity of neurons in cortical area MT during a memory for motion task // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91 (1). P. 286–300.
- Black M.* Models and Metaphors: Studies in Language and Philosophy. Cornell, Ithaca, 1962.
- Black I. B., Adler J. E., Dreyfus C. F., Friedman W. F., LaGamma E. F., Roach A. H.* Biochemistry of information storage in the nervous system // *Science*. 1987. V. 236. P. 1263–1268.
- Blagrove M., Henley-Einion J., Barnett A., Edwards D., Heidi Seage C.* A replication of the 5–7 day dream-lag effect with comparison of dreams to future events as control for baseline matching // *Conscious Cogn.* 2011. V. 20 (2). P. 384–391.
- Blalock E. M., Chen K. C., Sharrow K., Herman J. P., Porter N. M., Foster T. C., Landfield P. W.* Gene Microarrays in Hippocampal Aging: Statistical Profiling Identifies Novel Processes Correlated with Cognitive Impairment // *The Journal of Neuroscience*. 2003. V. 23 (9). P. 3807–3819.
- Bliss T. V. P., Collingridge G. L.* A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus // *Nature*. 1993. V. 361. P. 31–39.
- Bliss T. V., Lomo T.* Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path // *J. Physiol.* 1973. V. 232 (2). P. 331–356.
- Blumenfeld H., McNally K. A., Vanderhill S. D., Paige A. L., Chung R., Davis K., Norden A. D., Stokking R., Studholme C., Novotny E. J. Jr., Zupal I. G., Spen-*

-
- cer S. S. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy // *Cereb Cortex*. 2004. V. 14 (8). P. 892–902.
- Bohbot V. D., Corkin S. Posterior parahippocampal place learning in H. M. // *Hippocampus*. 2007. V. 17 (9). P. 863–872.
- Boly M., Tshibanda L., Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Schnakers C., Ledoux D., Boveroux P., Garweg C., Lambermont B., Phillips C., Luxen A., Moonen G., Bassetti C., Maquet P., Laureys S. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient // *Hum Brain Mapp*. 2009. V. 30 (8). P. 2393–2400.
- Bonhoeffer T., Yuste R. Spine motility. Phenomenology, mechanisms and function // *Neuron*. 2002. V. 35 (6). P. 1019–1027.
- Bonner J. T. Perspective: the size-complexity rule // *Evolution*. 2004. V. 58 (9). P. 1883–1890.
- Bontempi B., Sharp F. R. Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by μ opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area // *J. Neurosci*. 1997. V. 17. P. 8596–8612.
- Boyle W. J., Lampert M. A., Lipsick J. S., Baluda M. A. Avian myeloblastosis virus and E26 virus oncogene products are nuclear proteins // *PNAS*. 1984. V. 81. P. 4265–4269.
- Bradford C. M., McCabe B. J. Neuronal activity related to memory in the intermediate and medial part of the hyperstriatum ventrale of the chick brain // *Brain Res*. 1994. V. 640. P. 11–16.
- Brembs B. Spontaneous decisions and operant conditioning in fruit flies // *Behav Processes*. 2011. V. 87 (1). P. 157–164.
- Bressler S. L. Large-scale cortical networks and cognition // *Brain Res. Rev*. 1995. V. 20 (3). P. 288–304.
- Brezina V. Beyond the wiring diagram: signalling through complex neuromodulator networks // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2010. V. 365 (1551). P. 2363–2374.
- Brezina V., Weiss K. R. Analyzing the functional consequences of transmitter complexity // *Trends Neurosci*. 1997. V. 20 (11). P. 538–543.
- Brosch M., Selezneva E., Scheich H. Nonauditory events of a behavioral procedure activate auditory cortex of highly trained monkeys // *J. Neurosci*. 2005. V. 25 (29). P. 6797–6806.
- Brown M. W., Horn G. Learning-related alterations in the visual responsiveness of neurons in a memory system of the chick brain // *Eur. J. Neurosci*. 1994. V. 6. P. 1479–1490.
- Brown T. G., Sherrington C. S. Observations on the localisation in the motor cortex of the baboon (“*Papio anubis*”) // *J. Physiol*. 1911. V. 43 (2). P. 209–218.
- Brown M. W., Wilson F. A. W., Riches I. P. Neuronal evidence that inferomedial temporal cortex is more important than hippocampus in certain pro-

-
- cesses underlying recognition memory // *Brain Res.* 1987. V. 409. P. 158–162.
- Bryden D. W., Johnson E. E., Tobia S. C., Kashtelyan V., Roesch M. R. Attention for learning signals in anterior cingulate cortex // *J. Neurosci.* 2011. V. 31 (50). P. 18266–18274.
- Buhry L., Azizi A. H., Cheng S. Reactivation, replay, and preplay: how it might all fit together // *Neural Plast.* 2011. P. 203462.
- Bushey D., Tononi G., Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in *Drosophila* // *Science.* 2011. V. 332 (6037). P. 1576–1581.
- Buzsaki G., Kandel A. Somadendritic backpropagation of action potentials in cortical pyramidal cells of the awake rat // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 79 (3). P. 1587–1591.
- Buzsaki G. *Rhythms of the brain.* Oxford, 2006.
- Buzsaki G., Anastassiou C. A., Koch C. The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13 (6). P. 407–420.
- Buzsaki G., Peyrache A., Kubie J. Emergence of Cognition from Action // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2014. V. 79. P. 41–50.
- Bywalez W. G., Patirniche D., Rupprecht V., Stemmler M., Herz A. V., Palfi D., Rozsa B., Egger V. Local postsynaptic voltage-gated sodium channel activation in dendritic spines of olfactory bulb granule cells // *Neuron.* 2015. V. 85 (3). P. 590–601.
- Cahusac P. M. B., Rolls E. T., Miyashita Y., Niki H. Modification of the responses of hippocampal neurons in the monkey during the learning of a conditional spatial response task // *Hippocampus.* 1993. V. 3. P. 29–42.
- Calamandrei G., Keverne E. B. Differential expression of Fos protein in the brain of female mice dependent on pup sensory cues and maternal experience // *Behav. Neurosci.* 1994. V. 108. P. 113–120.
- Cameron H. A., Woolley C. S., McEwen B. S., Gould E. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat // *Neuroscience.* 1993. V. 56. P. 337–344.
- Campeau S., Hayward M. D., Hope B. T., Rosen J. B., Nestler E. J., Davis M. Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear // *Brain Res.* 1991. V. 565. P. 349–352.
- Cantu R. C. Posttraumatic Retrograde and Anterograde Amnesia: Pathophysiology and Implications in Grading and Safe Return to Play // *J. Athl. Train.* 2001. V. 36 (3). P. 244–248.
- Carelli R. M., Ijames S. G., Crumling A. J. Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus “natural” (water and food) reward // *J. Neurosci.* 2000. V. 20 (11). P. 4255–4266.
- Carmena J. M., Lebedev M. A., Crist R. E., O’Doherty J. E., Santucci D. M., Dimitrov D. F., Patil P. G., Henriquez C. S., Nicolelis M. A. Learning to control

-
- a brain-machine interface for reaching and grasping by primates // *PLoS Biol.* 2003. V. 1 (2). E42.
- Carter R. *The Human Brain Book*. London: Dorling Lindersley, 2009.
- Carretta D., Herve-Minvielle A., Bajo V.M., Villa A.E.P., Rouiller E.M. c-Fos expression in the auditory pathways related to the significance of acoustic signals in rats performing a sensory-motor task // *Brain Res.* 1999. V. 841. P. 170–183.
- Carrive P., Kehoe E.J., Macrae M., Paxinos G. Fos-like immunoreactivity in locus coeruleus after classical conditioning of the rabbit's nictitating membrane response // *Neuroscience Lett.* 1997. V. 223. P. 33–36.
- Casale A.E., McCormick D.A. Active action potential propagation but not initiation in thalamic interneuron dendrites // *J. Neurosci.* 2011. V. 31 (50). P. 18289–18302.
- Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M., Boly M., Sarasso S., Casali K.R., Casarotto S., Bruno M.A., Laureys S., Tononi G., Massimini M. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior // *Sci. Transl. Med.* 2013. V. 5 (198). P. 198ra105.
- Castelli F., Happe F., Frith U., Frith C. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns // *Neuroimage.* 2000. V. 12 (3). P. 314–325.
- 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.
- Catani M., Dell'acqua F., Bizzi A., Forkel S.J., Williams S.C., Simmons A., Murphy D.G., Thiebaut de Schotten M. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation // *Cortex.* 2012. V. 48 (10). P. 1262–1287.
- Caubet J.-F. c-fos proto-oncogene expression in the nervous system during mouse development // *Mol Cell Biol.* 1989. V. 9. P. 2269–2272.
- Cavallaro S., D'Agata V., Manickam P., Dufour F., Alkon D.L. Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus // *PNAS.* 2002. V. 99 (25). P. 16279–16284.
- Cavallaro S., Schreurs B.G., Zhao W., D'Agata V., Alkon D.L. Gene expression profiles during long-term memory consolidation // *European Journal of Neuroscience.* 2001. V. 13. P. 1809–1815.
- Cavallero C., Cicogna P., Natale V. et al. Slow wave sleep dreaming // *Sleep.* 1992. V. 15. P. 562.
- Cerf M., Thiruvengadam N., Mormann F., Kraskov A., Quiroga R.Q., Koch C., Fried I. On-line, voluntary control of human temporal lobe neurons // *Nature.* 2010. V. 467 (7319). P. 1104–1108.
- Chalmers D.J. The puzzle of conscious experience // *Sci Am.* 1995. V. 273 (6). P. 80–86.
- Chang J., Sawyer S.F., Lee R.S., Woodward D.J. Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in co-

-
- caine self-administration in freely moving rats // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. P. 1224–1244.
- Chang F. C. T., Scott T. R.* Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitaries // *J. Neurosci.* 1984. V. 4. P. 1850–1862.
- Changeux J. P., Courrege P., Danchin A.* A theory of the epigenesis of neuronal networks by selective stabilization of synapses // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1973. V. 70 (10). P. 2974–2978.
- Chapin J. K., Moxon K. A., Markowitz R. S., Nicolelis M. A.* Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex // *Nature Neurosci.* 1999. V. 2 (7). P. 664–670.
- Chavez C. M., McGaugh J. L., Weinberger N. M.* Activation of the basolateral amygdala induces long-term enhancement of specific memory representations in the cerebral cortex // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. V. 101. P. 8–18.
- Cheng M. F.* Hypothalamic neurogenesis in the adult brain // *Front Neuroendocrinol.* 2013. V. 34 (3). P. 167–178.
- Cheng S., Frank L. M.* New experiences enhance coordinated neural activity in the hippocampus // *Neuron.* 2008. V. 57 (2). P. 303–313.
- Chorover S. L., Schiller P. H.* Retrograde amnesia // *Science.* 1965. V. 149 (3691). P. 1521.
- Churchland P. S., Sejnowski T. J.* Perspectives on cognitive neuroscience // *Science.* 1988. V. 242 (4879). P. 741–745.
- Cirelli C.* The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans // *Nat Rev Neurosci.* 2009. V. 10 (8). P. 549–560.
- Cisek P., Kalaska J. F.* Neural correlates of mental rehearsal in dorsal premotor cortex // *Nature.* 2004. V. 431 (7011). P. 993–996.
- Clark R. E., Manns J. R., Squire L. R.* Classical conditioning, awareness and brain systems // *Trends Cogn. Sci.* 2002. V. 6 (12). P. 524–531.
- Clayton D. F.* The genomic action potential // *Neurobiology of Learning and Memory.* 2000. V. 74. P. 185–216.
- Cochran B. H., Reffel A. C., Stiles C. D.* Molecular cloning of gene sequences regulated by platelet-derived growth factor // *Cell.* 1983. V. 33. P. 939–947.
- Cochran B. H., Zullo J., Verma I. M., Stiles C. D.* Expression of the c-fos gene and fos-related gene is stimulated by platelet-derived growth factor // *Science.* 1984. V. 226. P. 1080–1082.
- Cohen I., Miles R.* Contributions of intrinsic and synaptic activities to the generation of neuronal discharges in in vitro hippocampus // *J. Physiol.* 2000. V. 524 (2). P. 485–502.
- Cole D. M., Smith S. M., Beckmann C. F.* Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data // *Front. Syst. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 8.
- Colloca L., Klinger R., Flor H., Bingel U.* Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms // *Pain.* 2013. V. 154 (4). P. 511–514.

-
- Cordi M. J., Diekelmann S., Born J., Rasch B.* No effect of odor-induced memory reactivation during REM sleep on declarative memory stability // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 157.
- Corkin S.* Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision // *Neuropsychologia.* 1968. V. 6. P. 255–265.
- Crick F., Koch C.* Are we aware of neural activity in primary visual cortex? // *Nature.* 1995. V. 375. P. 121–123.
- Crick F., Koch C.* A framework for consciousness // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6 (2). P. 119–126.
- Crook L. S., Dean M. C.* “Lost in a shopping mall” – a breach of professional ethics // *Ethics & Behavior.* 1999. V. 9 (1). P. 39–50.
- Csicsvari J., O’Neill J., Allen K., Senior T.* Place-selective firing contributes to the reverse-order reactivation of CA1 pyramidal cells during sharp waves in open-field exploration // *Eur J. Neurosci.* 2007. V. 26 (3). P. 704–716.
- Curran T., Franza B. R. Jr.* Fos and Jun: The AP-1 connection // *Cell.* 1988. V. 55. P. 395–397.
- Curran T., Morgan J. I.* Superinduction of c-fos by nerve growth factor in the presence of peripherally active benzodiazepines // *Science.* 1985. V. 229. P. 1265–1268.
- Curran T., Morgan J. I.* Barium modulates c-fos expression and post-translational modification // *PNAS.* 1986. V. 83. P. 8521–8524.
- Curran T., Morgan J. I.* Memories of fos // *BioEssays.* 1987. V. 7. P. 255–258.
- Curran T., Miller A. D., Zokas L., Verma I. M.* Viral and cellular fos proteins: A comparative analysis // *Cell.* 1984. V. 36. P. 259–268.
- Curran T., Van Beveren C., Ling N., Verma I. M.* Viral and cellular fos proteins are complexed with a 39,000-dalton cellular protein // *Molecular and Cellular Biology.* 1985. V. 5. P. 167–172.
- Da Costa A. P. S., Broad K. D., Kendrick K. M.* Olfactory memory and maternal behavior-induced changes in c-fos and zif/268 mRNA expression in the sheep brain // *Mol Brain Res.* 1997. V. 46. P. 63–76.
- D’Agata V., Cavallaro S.* Hippocampal gene expression profiles in passive avoidance conditioning // *Eur J. Neurosci.* 2003. V. 18. P. 2835–2841.
- Damasio H., Grabowski T., Frank R., Galaburda A. M., Damasio A. R.* The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient // *Science.* 1994. V. 264. P. 1102–1105.
- Dang-Vu T. T., Schabus M., Desseilles M., Sterpenich V., Bonjean M., Maquet P.* Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep // *Sleep.* 2010. V. 33 (12). P. 1589–1603.
- Daumas S., Halley H., Frances B., Lassalle J. M.* Encoding, consolidation and retrieval of contextual memory: differential involvement of dorsal CA3 and CA1 hippocampal subregions // *Learn. Mem.* 2005. V. 12 (4). P. 375–382.
- Dave A. S., Margoliash D.* Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning // *Science.* 2000. V. 290 (5492). P. 812–816.

-
- Davidson T. J., Kloosterman F., Wilson M. A. Hippocampal replay of extended experience // *Neuron*. 2009. V. 63 (4). P. 497–507.
- Davis H. P., Squire L. R. Protein synthesis and memory: A review // *Psychological Bulletin*. 1984. V. 96. P. 518–559.
- Davis S., Bozon B., Laroche S. How necessary is the activation of the immediate early gene Zif268 in synaptic plasticity and learning? // *Behav. Brain Res.* 2003. V. 142. P. 17–30.
- Dawson T. M., Snyder S. H. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain // *J. Neurosci.* 1994. V. 14 (9). P. 5147–5159.
- Day N. F., Nick T. A. Rhythmic cortical neurons increase their oscillations and sculpt basal ganglia signaling during motor learning // *Dev. Neurobiol.* 2013. V. 73 (10). P. 754–768.
- Dayan E., Censor N., Buch E. R., Sandrini M., Cohen L. G. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16 (7). P. 838–844.
- Dayer A. G., Ford A. A., Cleaver K. M., Yassaee M., Cameron H. A. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus // *J. Comp Neurol.* 2003. V. 460. P. 563–572.
- Deadwyler S. A., Bunn T., Hampson R. E. Hippocampal ensemble activity during spatial delayed-nonmatch-to-sample performance in rats // *J. Neurosci.* 1996. V. 16 (1). P. 354–372.
- Deary I. J., Penke L., Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. V. 11 (3). P. 201–211.
- Dehaene S., Kerszberg M., Changeux J. P. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95 (24). P. 14529–14534.
- Demmer J., Dragunow M., Lawlor P. A., Mason S. E., Leah J. D., Abraham W. C., Tate W. P. Differential expression of immediate early genes after hippocampal long-term potentiation in awake rats // *Mol Brain Res.* 1993. V. 17. P. 279–286.
- Deng W., Saxe M. D., Gallina I. S., Gage F. H. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 13532–13542.
- Denny C. A., Kheirbek M. A., Alba E. L., Tanaka K. F., Brachman R. A., Laughman K. B., Tomm N. K., Turi G. F., Losonczy A., Hen R. Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time and adult neurogenesis // *Neuron*. 2014. V. 83 (1). P. 189–201.
- De Pascalis V. Psychophysiological correlates of hypnosis and hypnotic susceptibility // *Int J. Clin Exp Hypn.* 1999. V. 47 (2). P. 117–143.
- Diba K., Buzsaki G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples // *Nat. Neurosci.* 2007. V. 10 (10). P. 1241–1242.
- Diekelmann S., Landolt H. P., Lahl O., Born J., Wagner U. Sleep loss produces false memories // *PLoS One*. 2008. V. 3 (10). e3512.

-
- di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatti G.* Understanding motor events: a neurophysiological study // *Exp. Brain Res.* 1992. V. 91 (1). P. 176–80.
- Distel R. J., Ro H.-S., Rosen B. S., Groves D. L., Spiegelman B. M.* Nucleoprotein complexes that regulate gene expression in adipocyte differentiation: Direct participation of c-fos // *Cell.* 1987. V. 49. P. 835–844.
- Dombeck D. A., Khabbaz A. N., Collman F., Adelman T. L., Tank D. W.* Imaging large-scale neural activity with cellular resolution in awake, mobile mice // *Neuron.* 2007. V. 56. P. 43–57.
- Dombeck D. A., Harvey C. D., Tian L., Looger L. L., Tank D. W.* Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13 (11). P. 1433–1440.
- Dominguez-Lopez S., Howell R., Gobbi G.* Characterization of serotonin neurotransmission in knockout mice: implications for major depression // *Rev. Neurosci.* 2012. V. 23 (4). P. 429–443.
- Dossani R. H., Missios S., Nanda A.* The Legacy of Henry Molaison (1926–2008) and the Impact of His Bilateral Mesial Temporal Lobe Surgery on the Study of Human Memory // *World Neurosurg.* 2015. V. 84 (4). P. 1127–1135.
- Douglas R. M., Dragunow M., Robertson H. A.* High-frequency discharge of dentate granule cells, but not long-term potentiation, induces c-fos protein // *Molecular Brain Research.* 1988. V. 4. P. 259–262.
- Dragoi G., Tonegawa S.* Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies // *Nature.* 2011. V. 469 (7330). P. 397–401.
- Dragoi G., Tonegawa S.* Distinct preplay of multiple novel spatial experiences in the rat // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110 (22). P. 9100–9105.
- Dragunow M., Robertson H. A.* Kindling stimulation induces c-fos protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus // *Nature.* 1987. V. 329. P. 441–442.
- Dragunow M., Robertson H. A.* Localization and induction of c-fos protein-like immunoreactive material in the nuclei of adult mammalian neurons // *Brain Research.* 1988a. V. 440. P. 252–260.
- Dragunow M., Robertson H. A.* Brain injury induces c-fos protein(s) in nerve and glial-like cells in adult mammalian brain // *Brain Res.* 1988b. V. 455. P. 295–299.
- Dragunow M., Abraham W. C., Goulding M., Mason S. E., Robertson H. A., Faull R. L. M.* Long-term potentiation and the induction of c-fos mRNA and proteins in the dentate gyrus of unanesthetized rats // *Neurosci. Lett.* 1989. V. 101. P. 274–280.
- Dragunow M., de Castro D., Faull R. L. M.* Induction of Fos in glia-like cells after focal brain injury but not during wallerian degeneration // *Brain Res.* 1990a. V. 527. P. 41–54.
- Dragunow M., Faull R. L. M.* MK801 induces c-fos protein in thalamic and neocortical neurons of rat brain // *Neurosci. Lett.* 1990. V. 113. P. 144–150.

-
- Dragunow M., Faull R. L. M., Jarsen K. L. R.* MK-801, an antagonist of NMDA receptors, inhibits injury-induced c-fos protein accumulation in rat brain // *Neurosci. Lett.* 1990b. V. 109. P. 128–133.
- Drosopoulos S., Wagner U., Born J.* Sleep enhances explicit recollection in recognition memory // *Learn Mem.* 2005. V. 12 (1). P. 44–51.
- Dubaj V., Mazzolini A., Wood A.* Monitoring of neuronal and glial calcium activity using a novel direct-contact probe // *Journal of Microscopy.* 2007. V. 226 (2). P. 83–89.
- Dudai Y.* Memory from A to Z. Keywords, concepts and beyond. Oxford, UK: Oxford University Press, 2002.
- Dudai Y.* Predicting not to predict too much: how the cellular machinery of memory anticipates the uncertain future // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2009. V. 364 (1521). P. 1255–1262.
- Dudai Y.* The Restless Engram: Consolidations Never End // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 227–247.
- Dupret D., O'Neill J., Pleydell-Bouverie B., Csicsvari J.* The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13 (8). P. 995–1002.
- Eccles J. C.* Chemical transmission and Dale's principle // *Prog. Brain Res.* 1986. V. 68. P. 3–13.
- Edeline J. M., Pham P., Weinberger N. M.* Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex // *Behav. Neurosci.* 1993. V. 107 (4). P. 539–551.
- Edelman G. M.* Group selection and phasic reentrant signalling: a theory of higher brain function // *The Mindful Brain*. Eds.: G. M. Edelman, V. B. Mountcastle. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1978.
- Edelman G. M.* Neural Darwinism: The theory of neuronal group selection. Oxford University Press, 1989.
- Edelman G.* Consciousness: the remembered present // *Ann. NY Acad. Sci.* 2001. V. 929. P. 111–122.
- Ego-Stengel V., Wilson M. A.* Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat // *Hippocampus.* 2010. V. 20 (1). P. 1–10.
- Egyhazi E., Hyden H.* Experimentally induced changes in the base composition of the ribonucleic acids of isolated nerve cells and their oligodendroglial cells // *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1961. V. 10. P. 403–410.
- Ehret G., Fischer R.* Neuronal activity and tonotopy in the auditory system visualized by c-fos gene expression // *Brain Res.* 1991. V. 567. P. 350–354.
- Eilam D., Golani I.* Home base behavior of rats (*Rattus norvegicus*) exploring a novel environment // *Behavioral Brain Res.* 1989. V. 34. P. 199–211.
- Ekstrom A. D., Kahana M. J., Caplan J. B., Fields T. A., Isham E. A., Newman E. L., Fried I.* Cellular networks underlying human spatial navigation // *Nature.* 2003. V. 425. P. 184–188.

-
- Emes R. D., Grant S. G. N. Evolution of Synapse Complexity and Diversity // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 111–131.
- Engel A. K., Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness // *Trends Cogn. Sci.* 2001. V. 5 (1). P. 16–25.
- Engel A. K., Konig P., Kreiter A. K., Singer W. Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex // *Science.* 1991. V. 252 (5009). P. 1177–1179.
- Engle-Friedman M. The effects of sleep loss on capacity and effort // *Sleep Science.* 2014. V. 7. P. 213–224.
- Eriksson P. S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A. M., Nordborg C., Peterson D. A., Gage F. H. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat. Med.* 1998. V. 4. P. 1313–1317.
- Ernst A., Blanc F., de Seze J., Sellal F., Chauvin B., Manning L. Impaired mental simulation of specific past and future personal events in non-depressed multiple sclerosis patients // *J. Neurol. Sci.* 2014. V. 345 (1–2). P. 68–74.
- Erwin J. A., Marchetto M. C., Gage F. H. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. V. 15 (8). P. 497–506.
- Eschenko O., Molle M., Born J., Sara S. J. Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats // *J. Neurosci.* 2006. V. 26 (50). P. 12914–12920.
- Eschenko O., Ramadan W., Molle M., Born J., Sara S. J. Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning // *Learn. Mem.* 2008. V. 15 (4). P. 222–228.
- Esser K. H., Condon C. J., Suga N., Kanwal J. S. Syntax processing by auditory cortical neurons in the FM-FM area of the mustached bat *Pteronotus parnellii* // *PNAS.* 1997. V. 94. P. 14019–14024.
- Euston D. R., Tatsuno M., McNaughton B. L. Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep // *Science.* 2007. V. 318 (5853). P. 1147–1150.
- Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatti G. Visuomotor neurons: ambiguity of the discharge or ‘motor’ perception? // *Int. J. Psychophysiol.* 2000. V. 35 (2–3). P. 165–77.
- Fenno L., Yizhar O., Deisseroth K. The development and application of optogenetics // *Annu Rev Neurosci.* 2011. V. 34. P. 389–412.
- Fenton G. E., Spicer C. H., Halliday D. M., Mason R., Stevenson C. W. Basolateral amygdala activity during the retrieval of associative learning under anesthesia // *Neuroscience.* 2013. V. 233. P. 146–156.
- Fenton G. E., Halliday D. M., Mason R., Stevenson C. W. Medial prefrontal cortex circuit function during retrieval and extinction of associative learning under anesthesia // *Neuroscience.* 2014. V. 265. P. 204–216.
- Fernandez-Fewell G. D., Meredith M. c-fos expression in vomeronasal pathways of mated or pheromone-stimulated male golden hamsters: Contributions

-
- from vomeronasal sensory input and expression related to mating performance // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. P. 3643–3654.
- Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S., Casali A., Riedner B. A., Angelini G., Tononi G., Pearce R. A.* Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107 (6). P. 2681–2686.
- Ferrari P. F., Gallese V., Rizzolatti G., Fogassi L.* (2003) Mirror neurons responding to the observation of ingestive and communicative mouth actions in the monkey ventral premotor cortex // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17 (8). P. 1703–1714.
- Figley C. R., Stroman P. W.* The role(s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling and the production of functional neuroimaging signals // *Eur. J. Neurosci.* 2011. V. 33 (4). P. 577–588.
- Filipkowski R. K., Rydz M., Berdel B., Morys J., Kaczmarek L.* Tactile experience induces c-fos expression in rat barrel cortex // *Learn. Mem.* 2000. V. 7. P. 116–122.
- Finger S.* Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function. Oxford University Press, 1994.
- Fiorillo C. D.* Towards a general theory of neural computation based on prediction by single neurons // *PLoS One.* 2008. V. 3 (10). e3298.
- Fischer S., Drosopoulos S., Tsen J., Born J.* Implicit learning – explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction // *J. Cogn. Neurosci.* 2006. V. 18 (3). P. 311–319.
- Flexner J. B., Flexner L. B., Stellar E., De La Haba G., Roberts R. B.* Inhibition of protein synthesis in brain and learning and memory following puromycin // *J. Neurochem.* 1962. V. 9. P. 595–605.
- Flexner J. B., Flexner L. B., Stellar E.* Memory in mice as affected by intracerebral puromycin // *Science.* 1963. V. 141 (3575). P. 57–59.
- Fosse M. J., Fosse R., Hobson J. A., et al.* Dreaming and episodic memory: a functional dissociation? // *J. Cogn Neurosci.* 2003. V. 15. P. 1.
- Foster D. J., Wilson M. A.* Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state // *Nature.* 2006. V. 440 (7084). P. 680–683.
- Fox M. D., Raichle M. E.* Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8 (9). P. 700–711.
- Frank L. M., Stanley G. B., Brown E. N.* Hippocampal plasticity across multiple days of exposure to novel environments // *J. Neurosci.* 2004. V. 24 (35). P. 7681–7689.
- Frank M. G.* Erasing synapses in sleep: is it time to be SHY? // *Neural Plast.* 2012. V. 2012. P. 264378.
- Frankland P. W., Kohler S., Josselyn S. A.* Hippocampal neurogenesis and forgetting // *Trends Neurosci.* 2013. V. 36 (9). P. 497–503.

-
- Franza B.R. Jr., Rauscher III F. J., Josephs S.F., Curran T. The Fos complex and Fos-related antigens recognize sequence elements that contain AP-1 binding sites // *Science*. 1988. V. 239. P. 1150–1153.
- Fregnac Y., Shulz D., Thorpe S., Bienenstock E. Cellular analogs of visual cortical epigenesis. I. Plasticity of orientation selectivity // *J. Neurosci*. 1992. V. 12. P. 1280–1300.
- Fried I., Mukamel R., Kreiman G. Internally generated preactivation of single neurons in human medial frontal cortex predicts volition // *Neuron*. 2011. V. 69 (3). P. 548–562.
- Fries P., Roelfsema P.R., Engel A.K., Konig P., Singer W. Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94 (23). P. 12699–12704.
- Furman O., Mendelsohn A., Dudai Y. The episodic engram transformed: Time reduces retrieval-related brain activity but correlates it with memory accuracy // *Learn Mem*. 2012. V. 19 (12). P. 575–587.
- Gaesser B., Sacchetti D. C., Addis D.R., Schacter D.L. Characterizing age-related changes in remembering the past and imagining the future // *Psychol. Aging*. 2011. V. 26 (1). P. 80–84.
- Gais S., Molle M., Helms K., Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density // *J. Neurosci*. 2002. V. 22 (15). P. 6830–6834.
- Gandolfo F., Li C.-S. R., Benda B. J., Padoa Schioppa C., Bizzi E. Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment // *Proc Natl Acad Sci*. 2000. V. 97. P. 2259–2263.
- Garaschuk O., Milos R. I., Grienberger C., Marandi N., Adelsberger H., Konnerth A. Optical monitoring of brain function in vivo: from neurons to networks // *Pflugers Arch*. 2006. V. 453 (3). P. 385–396.
- Garner A. R., Rowland D. C., Hwang S. Y., Baumgaertel K., Roth B. L., Kentros C., Mayford M. Generation of a synthetic memory trace // *Science*. 2012. V. 335 (6075). P. 1513–1516.
- Garrido J.J., Fernandes F., Moussif A., Fache M.P., Giraud P., Dargent B. Dynamic compartmentalization of the voltage-gated sodium channels in axons // *Biol. Cell*. 2003. V. 95 (7). P. 437–445.
- Gaser C., Schlaug G. Brain structures differ between musicians and non-musicians // *J. Neurosci*. 2003. V. 23 (27). P. 9240–9245.
- Gavrilov V. V., Grinchenko Yu. V., Alexandrov Yu. I. Behaviorally specialized limbic cortex neurones in rats and rabbits: comparative study // *International Journal of Psychophysiology*. 1998. V. 30. P. 130.
- Gazzaniga M. S. Forty-five years of split-brain research and still going strong // *Nat. Rev. Neurosci*. 2005. V. 6 (8). P. 653–659.
- Gelbard-Sagiv H., Mukamel R., Harel M., Malach R., Fried I. Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall // *Science*. 2008. V. 322. P. 96–101.

-
- Georgopoulos A. P., Schwartz A. B., Kettner R. E.* Neuronal population coding of movement direction // *Science*. 1986. V. 233 (4771). P. 1416–1419.
- Gerrard J. L., Burke S. N., McNaughton B. L., Barnes C. A.* Sequence reactivation in the hippocampus is impaired in aged rats // *J. Neurosci*. 2008. V. 28 (31). P. 7883–7890.
- Geschwind N.* Disconnexion syndromes in animals and man. I // *Brain*. 1965a. V. 88. P. 237–294.
- Geschwind N.* Disconnexion syndromes in animals and man. II // *Brain*. 1965b. V. 88. P. 585–644.
- Gheidi A., Satvat E., Marrone D. F.* Experience-dependent recruitment of Arc expression in multiple systems during rest // *J. Neurosci Res*. 2012. V. 90 (9). P. 1820–1829.
- Gibson J. J.* Ecological approach to visual perception. Lawrence Erlbaum Associates Inc, 1986.
- Girardeau G., Benchenane K., Wiener S. I., Buzsaki G., Zugaro M. B.* Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory // *Nat. Neurosci*. 2009. V. 12 (10). P. 1222–1223.
- Godwin D., Barry R. L., Marois R.* Breakdown of the brain’s functional network modularity with awareness // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112 (12). P. 3799–3804.
- Goelet P., Castellucci V. F., Schacher S., Kandel E. R.* The long and the short of long-term memory – a molecular framework // *Nature*. 1986. V. 322. P. 419–422.
- Gold P. E., Weinberger N. M., Sternberg D. B.* Epinephrine-induced learning under anesthesia: retention performance at several training-testing intervals // *Behav. Neurosci*. 1985. V. 99 (5). P. 1019–1022.
- Gomez-Climont M. A., Guirado R., Varea E., Nacher J.* “Arrested development”. Immature, but not recently generated, neurons in the adult brain // *Arch. Ital. Biol*. 2010. V. 148 (2). P. 159–172.
- Goodale M. A., Milner A. D., Jakobson L. S., Carey D. P.* A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them // *Nature*. 1991. V. 349 (6305). P. 154–156.
- Goodenough D. A., Paul D. L.* Gap junctions // *Cold Spring Harb. Perspect Biol*. 2009. V. 1 (1). P. a002576.
- Gould E., Beylin A., Tanapat P., Reeves A., Shors T. J.* Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation // *Nat. Neurosci*. 1999. V. 2. P. 260–265.
- Graves L. A., Heller E. A., Pack A. I., Abel T.* Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning // *Learn. Mem*. 2003. V. 10 (3). P. 168–176.
- Graybiel A. M., Moratalla R., Robertson H. A.* Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene in striosome-matrix com-

-
- partments and limbic subdivisions of the striatum // *PNAS*. 1990. V. 87. P. 6912–6916.
- Graziano M. S., Taylor C. S., Moore T.* Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex // *Neuron*. 2002. V. 34 (5). P. 841–851.
- Greenberg M. E., Ziff E. B.* Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene // *Nature*. 1984. V. 311. P. 433–437.
- Greenberg M. E., Greene L. A., Ziff E. B.* Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells // *The Journal of Biological Chemistry*. 1985. V. 260. P. 14101–14110.
- Greenberg M. E., Ziff E. B., Greene L. A.* Stimulation of neuronal acetylcholine receptors induces rapid gene transcription // *Science*. 1986. V. 234. P. 80–83.
- Grienberger C., Konnerth A.* Imaging calcium in neurons // *Neuron*. 2012. V. 73 (5). P. 862–885.
- Grimm R., Tischmeyer W.* Complex patterns of immediate early gene induction in rat brain following brightness discrimination training and pseudotraining // *Beh. Brain Res*. 1997. V. 84. P. 109–116.
- Grimm R., Schicknick H., Riede I., Gundelfinger E. D., Herdegen T., Zschratzer W., Tischmeyer W.* Suppression of c-fos induction in rat brain impairs retention of a brightness discrimination reaction // *Learning & Memory*. 1997. V. 3. P. 402–413.
- Grinvald A., Hildesheim R.* VSDI: a new era in functional imaging of cortical dynamics // *Nat Rev Neurosci*. 2004. V. 5 (11). P. 874–885.
- Gu Y., Arruda-Carvalho M., Wang J., Janoschka S. R., Josselyn S. A., Frankland P. W., Ge S.* Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells // *Nat. Neurosci*. 2012. V. 15. P. 1700–1706.
- Gubits R. M., Smith T. M., Fairhurst J. L., Yu H.* Adrenergic receptors mediate changes in c-fos mRNA levels in brain // *Mol. Brain Res*. 1989. V. 6. P. 39–45.
- Guse B., Falkai P., Wobrock T.* Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review // *J. Neural Transm*. 2010. V. 117 (1). P. 105–122.
- Guthrie K. M., Anderson A. J., Leon M., Gall C.* Odor-induced increases in c-fos mRNA expression reveal an anatomical “unit“ for odor processing in olfactory bulb // *PNAS*. 1993. V. 90. P. 3329–3333.
- Gutwein B. M., Shiromani P. J., Fishbein W.* Paradoxical sleep and memory: long-term disruptive effects of Anisomycin // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1980. V. 12. P. 377–384.
- Guzowski J. F., McNaughton B. L., Barnes C. A., Worley P. F.* Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles // *Nat. Neurosci*. 1999. V. 2 (12). P. 1120–1124.
- Guzowski J. F., Setlow B., Wagner E. K., McGaugh J. L.* Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: A com-

-
- parison of the immediate-early genes Arc, c-fos and zif268 // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. P. 5089–5098.
- Halazonetis T. D., Georgopoulos K., Greenberg M. E., Leder P.* c-Jun dimerizes with itself and c-Fos, forming complexes of different DNA binding affinities // *Cell.* 1988. V. 55. P. 917–924.
- Hamalainen M. S.* Magnetoencephalography: a tool for functional brain imaging // *Brain Topogr.* 1992. V. 5 (2). P. 95–102.
- Hameroff S.* The “conscious pilot”-dendritic synchrony moves through the brain to mediate consciousness // *J. Biol. Phys.* 2010. V. 36 (1). P. 71–93.
- Hampson R. E., Simeral J. D., Deadwyler S. A.* Distribution of spatial and non-spatial information in dorsal hippocampus // *Nature.* 1999. V. 402 (6762). P. 610–614.
- Han C. J., O’Tuathaigh C. M., van Trigt L., Quinn J. J., Fanselow M. S., Mongeau R., Koch C., Anderson D. J.* Trace but not delay fear conditioning requires attention and the anterior cingulate cortex // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100 (22). P. 13087–13092.
- Han J. H., Kushner S. A., Yiu A. P., Cole C. J., Matynia A., Brown R. A., Neve R. L., Guzowski J. F., Silva A. J., Josselyn S. A.* Neuronal competition and selection during memory formation // *Science.* 2007. V. 316 (5823). P. 457–460.
- Handa R. J., Nunley K. M., Bollnow M. R.* Induction of c-fos mRNA in the brain and anterior pituitary gland by a novel environment // *NeuroReport.* 1993. V. 4. P. 1079–1082.
- Hansen T. D., Warner D. S., Todd M. M., Vust L. J., Trawick D. C.* Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats // *Anesthesiology.* 1988. V. 69 (3). P. 332–337.
- Hardingham N., Dachtler J., Fox K.* The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis // *Front Cell Neurosci.* 2013. V. 7. P. 190.
- Harris J. A., Petersen R. S., Diamond M. E.* Distribution of tactile learning and its neural basis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 7587–7591.
- Hassabis D., Kumaran D., Vann S. D., Maguire E. A.* Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 1726–1731.
- Hasselmo M. E., Rolls E. T., Baylis G. C.* The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey // *Beh Brain Res.* 1989. V. 32. P. 203–218.
- Hausser M., Raman I. M., Otis T., Smith S. L., Nelson A., du Lac S., Loewenstein Y., Mahon S., Pennartz C., Cohen I., Yarom Y.* The beat goes on: spontaneous firing in mammalian neuronal microcircuits // *J. Neurosci.* 2004. V. 24 (42). P. 9215–9219.
- Hebb D. O.* The organization of behavior. New York, Wiley, 1949.

-
- Heit G., Smith M. E., Halgren E. Neural encoding of individual words and faces by the human hippocampus and amygdala // *Nature*. 1988. V. 333. P. 773–775.
- Hellman K., Abel T. Fear conditioning increases NREM sleep // *Behav. Neurosci.* 2007. V. 121 (2). P. 310–323.
- Hellman K., Hernandez P., Park A., Abel T. Genetic evidence for a role for protein kinase A in the maintenance of sleep and thalamocortical oscillations // *Sleep*. 2010. V. 33 (1). P. 19–28.
- Henze D. A., Borhegyi Z., Csicsvari J., Mamiya A., Harris K. D., Buzsaki G. Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84 (1). P. 390–400.
- Herrera D. G., Figueiredo B. F., Cuello A. C. Differential regulation of c-fos expression after cortical brain injury during development // *Dev Brain Res.* 1993. V. 76. P. 79–85.
- Hess U. S., Lynch G., Gall C. M. Changes in c-fos mRNA expression in rat brain during odor discrimination learning: Differential involvement of hippocampal subfields CA1 and CA3 // *J. Neurosci.* 1995a. V. 15. P. 4786–4795.
- Hess U. S., Lynch G., Gall C. M. Regional patterns of c-fos mRNA expression in rat hippocampus following exploration of a novel environment versus performance of a well-learned discrimination // *J. Neurosci.* 1995b. V. 15. P. 7796–7809.
- Heurteaux C., Messier C., Destrade C., Lazdunski M. Memory processing and apamin induce immediate early gene expression in mouse brain // *Mol Brain Res.* 1993. V. 3. P. 17–22.
- Hikosaka O. Probing consciousness with an electrode // *Brain Res Bull.* 1999. V. 50 (5–6). P. 337–338.
- Hochberg L. R., Donoghue J. P. Sensors for brain-computer interfaces // *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2006. V. 25 (5). P. 32–38.
- Hochberg L. R., Serruya M. D., Friehs G. M., Mukand J. A., Saleh M., Caplan A. H., Branner A., Chen D., Penn R. D., Donoghue J. P. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia // *Nature*. 2006. V. 442 (7099). P. 164–171.
- Hobson J. A., Pace-Schott E. F. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3 (9). P. 679–693.
- Hoh T. E., Kolb B., Appel A., Vanderwolf C. H., Cain D. P. Role of the neocortex in the water maze task in the rat: A detailed behavioral and Golgi – Cox analysis // *Behavioural Brain Research*. 2003. V. 138. P. 81–94.
- Hong S. J., Li H., Becker K. G., Dawson V. L., Dawson T. M. Identification and analysis of plasticity-induced late-response genes // *PNAS*. 2004. V. 101 (7). P. 2145–2150.
- Horn G., McCabe B. J., Bateson P. P. An autoradiographic study of the chick brain after imprinting // *Brain Res.* 1979. V. 168 (2). P. 361–373.

-
- Horn G., Nicol A. U., Brown M. W. Tracking memory's trace // PNAS. 2001. V. 98 (9). P. 5282–5287.
- Houpt T. A., Philopena J. M., Wessel T. C., Joh T. H., Smith G. P. Increased c-fos expression in nucleus of the solitary tract correlated with conditioned taste aversion to sucrose in rats // Neurosci Lett. 1994. V. 172. P. 1–5.
- Houweling A. R., Brecht M. Behavioural report of single neuron stimulation in somatosensory cortex // Nature. 2008. V. 451 (7174). P. 65–68.
- Houweling A. R., Doron G., Voigt B. C., Herfst L. J., Brecht M. Nanostimulation: manipulation of single neuron activity by juxtacellular current injection // J. Neurophysiol. 2010. V. 103 (3). P. 1696–1704.
- Hsiang H. L., Epp J. R., van den Oever M. C., Yan C., Rashid A. J., Insel N., Ye L., Niibori Y., Deisseroth K., Frankland P. W., Josselyn S. A. Manipulating a “cocaine engram” in mice // J. Neurosci. 2014. V. 34 (42). P. 14115–14127.
- Hubel D. H. Single unit activity in striate cortex of unrestrained cats // J. Physiol. 1959. V. 147. P. 226–238.
- Hubel D. H., Wiesel T. N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex // J. Physiol. 1959. V. 148. P. 574–591.
- Hufner K., Binetti C., Hamilton D. A., Stephan T., Flanagin V. L., Linn J., Labud-da K., Markowitsch H., Glasauer S., Jahn K., Strupp M., Brandt T. Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners // Hippocampus. 2011. V. 21 (8). P. 855–865.
- Hughes P., Beilharz E., Gluckman P., Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is induced as an immediate early gene following N-methyl-D-aspartate receptor activation // Neuroscience. 1993. V. 57. P. 319–328.
- Hunt S. P., Pini A., Evan G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation // Nature. 1987. V. 328. P. 632–634.
- Hunter C., Petralia R. S., Vu T., Wenthold R. J. Expression of AMPAselective glutamate receptor subunits in morphologically defined neurons of the mammalian cochlear nucleus // Journal of Neuroscience. 1993. V. 13. P. 1932–1946.
- Husi H., Ward M. A., Choudhary J. S., Blackstock W. P., Grant S. G. N. Proteomic analysis of NMDA receptor adhesion protein signaling complexes // Nat. Neurosci. 2000. V. 3. P. 661–669.
- Hyden H., Egyhazi E. Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1962. V. 48. P. 1366–1373.
- Hyden H., Egyhazi E. Glial RNA changes during a learning experiment in rats // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1963. V. 49 (5). P. 618–624.
- Hyden H., Lange P. W. Protein synthesis during learning // Science. 1969. V. 164 (3876). P. 200–201.
- Imas O. A., Ropella K. M., Ward B. D., Wood J. D., Hudetz A. G. Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat // Neurosci Lett. 2005. V. 387 (3). P. 145–150.

-
- Ingold T.* Three in one: how an ecological approach can obviate the distinctions between body, mind and culture // Eds.: A. Roepstorff, N. Bub. *Imagining nature: practices of cosmology and identity.* Aarhus University Press, Aarhus, 2003.
- Ingvar D. H.* „Memory of the future“: an essay on the temporal organization of conscious awareness // *Hum Neurobiol.* 1985. V. 4 (3). P. 127–136.
- Inoue A., Okabe S.* The dynamic organization of postsynaptic proteins: translocating molecules regulate synaptic function // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003. V. 13 (3). P. 332–340.
- Irwin K. B., Craig A. D., Bracha V., Bloedel J. R.* Distribution of c-fos expression in brainstem neurons associated with conditioning and pseudo-conditioning of the rabbit nictitating membrane reflex // *Neuroscience Lett.* 1992. V. 148. P. 71–75.
- Isbaine F., Demolliens M., Belmalih A., Brovelli A., Boussaoud D.* Learning by observation in the macaque monkey under high experimental constraints // *Behav. Brain Res.* 2015. V. 289. P. 141–148.
- Jacobs S. A., Tsien J. Z.* Genetic overexpression of NR2B subunit enhances social recognition memory for different strains and species // *PLoS One.* 2012. V. 7 (4). e36387.
- Jackson J. C., Johnson A., Redish A. D.* Hippocampal sharp waves and reactivation during awake states depend on repeated sequential experience // *J. Neurosci.* 2006. V. 26 (48). P. 12415–12426.
- Jasmin L., Gogas K. R., Ahlgren S. C., Levine J. D., Basbaum A. I.* Walking evokes a distinctive pattern of Fos-like immunoreactivity in the caudal brainstem and spinal cord of the rat // *Neuroscience.* 1994. V. 58. P. 275–286.
- Jasnow A. M., Cullen P. K., Riccio D. C.* Remembering another aspect of forgetting // *Front Psychol.* 2012. V. 3. P. 175.
- Jeanne J. M., Sharpee T. O., Gentner T. Q.* Associative learning enhances population coding by inverting interneuronal correlation patterns // *Neuron.* 2013. V. 78 (2). P. 352–363.
- Jeannerod M., Decety J.* Mental motor imagery: a window into the representational stages of action // *Curr Opin Neurobiol.* 1995. V. 5 (6). P. 727–732.
- Jennett B., Plum F.* Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name // *Lancet.* 1972. V. 1. P. 734–737.
- Jerne N. K.* *Antibodies and learning: selection versus instruction* // *Biology and computation: a physicist's choice.* Singapore: World Scientific Publishing Co., 1994.
- Jessberger S., Kempermann G.* Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness // *Eur J. Neurosci.* 2003. V. 18 (10). P. 2707–2712.
- Ji D., Wilson M. A.* Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep // *Nat. Neurosci.* 2007. V. 10 (1). P. 100–107.

-
- Ji D., Wilson M.A.* Firing rate dynamics in the hippocampus induced by trajectory learning // *J. Neurosci.* 2008. V. 28 (18). P. 4679–4689.
- Jiang M., Ryu J., Kirały M., Duke K., Reinke V., Kim S. K.* Genome-wide analysis of developmental and sex-regulated gene expression profiles in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98 (1). P. 218–223.
- Jiang Y., Costello P., Fang F., Huang M., He S.* A gender- and sexual orientation-dependent spatial attentional effect of invisible images // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103 (45). P. 17048–17052.
- Jog M. S., Kubota K., Connolly C. I., Hillegaart V., Graybiel A. M.* Building neural representations of habits // *Science.* 1999. V. 286. P. 1745–1749.
- John E. R., Shimokochi M., Bartlett F.* Neural readout from memory during generalization // *Science.* 1969. V. 164 (3887). P. 1534–1536.
- Johnson A., Redish A. D.* Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 12176–12189.
- Johnson R. S., Spiegelman B. M., Papaioannou V.* Pleiotropic effects of a null mutation in the *c-fos* proto-oncogene // *Cell.* 1992. V. 71. P. 577–586.
- Jorgensen M. B., Deckert J., Wright D. C., Gehlert D. R.* Delayed *c-fos* proto-oncogene expression in the rat hippocampus induced by transient global cerebral ischemia: an in situ hybridization study // *Brain Res.* 1989. V. 484. P. 393–398.
- Judge M. E., Quartermain D.* Alleviation of anisomycin-induced amnesia by pre-test treatment with ly // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982. V. 16. P. 463–466.
- Juskenaitė A., Quinette P., Desgranges B., de La Sayette V., Viader F., Eustache F.* Mental simulation of future scenarios in transient global amnesia // *Neuropsychologia.* 2014. V. 63. P. 1–9.
- Kaczmarek L., Kaminska B.* Molecular biology of cell activation // *Exp. Cell. Res.* 1989. V. 183. P. 24–35.
- Kaczmarek L., Nikolajew E.* C-Fos protooncogene expression and neuronal plasticity // *Acta Neurobiol. Exp.* 1990. V. 50. P. 173–179.
- Kaczmarek L., Siedlecki J. A., Danyś W.* Proto-oncogene *c-fos* induction in rat hippocampus // *Mol. Brain Res.* 1988. V. 3. P. 183–186.
- Kandel E. R.* The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses // *Science.* 2001. V. 294 (5544). P. 1030–1038.
- Kandel E., Schwartz J., Jessell T.* Principles of Neural Science. Fourth Edition. New York: McGraw-Hill Medical, 2000.
- Kandiel A., Chen S., Hillman D. E.* *c-fos* gene expression parallels auditory adaptation in the adult rat // *Brain Research.* 1999. V. 839. P. 292–297.
- Karlsson M. P., Frank L. M.* Network Dynamics Underlying the Formation of Sparse, Informative Representations in the Hippocampus // *The Journal of Neuroscience.* 2008. V. 28 (52). P. 14271–14281.

-
- Karlsson M. P., Frank L. M. Awake replay of remote experiences in the hippocampus // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12 (7). P. 913–918.
- Karlsson M. P., Tervo D. G., Karpova A. Y. Network resets in medial prefrontal cortex mark the onset of behavioral uncertainty // *Science*. 2012. V. 338 (6103). P. 135–139.
- Karpinski S., Szechynska-Hebda M. Secret life of plants: From memory to intelligence // *Plant Signaling & Behavior*. 2010. V. 5 (11). P. 1391–1394.
- Kasik J. W., Wan Y.-J. Y., Ozato K. A burst of c-fos gene expression in the mouse occurs at birth // *Mol Cell Biol*. 1987. V. 7. P. 3349–3352.
- Kauffman S. *At home in the universe: The search for laws of self-organization and complexity*. London: Penguin Books, 1995.
- Keller T. A., Carpenter P. A., Just M. A. The neural bases of sentence comprehension: an fMRI examination of syntactic and lexical processing // *Cereb. Cortex*. 2001. V. 11. P. 223–237
- Kelly K., Cochran B. H., Stiles C. D., Leder P. Cell-specific regulation of the c-myc gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived growth factor // *Cell*. 1983. V. 35. P. 603–610.
- Kempermann G., Kuhn H. G., Gage F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment // *Nature*. 1997. V. 386. P. 493–495.
- Kendrick K. M., Levy F., Keverne E. B. Changes in the sensory processing of olfactory signals induced by birth in sheep // *Science*. 1992. V. 256. P. 833–836.
- Kennedy P. R., Bakay R. A. Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain connection // *Neuroreport*. 1998. V. 9 (8). P. 1707–1711.
- Kerr J. E., Beck S. G., Handa R. J. Androgens selectively modulate c-fos messenger RNA induction in the rat hippocampus following novelty // *Neuroscience*. 1996. V. 74. P. 757–766.
- Killingsworth M. A., Gilbert D. T. A wandering mind is an unhappy mind // *Science*. 2010. V. 330 (6006).
- Kimpo R. R., Doupe A. J. FOS is induced by singing in distinct neuronal populations in a motor network // *Neuron*. 1997. V. 18. P. 315–325.
- Kirazov E., Kirazov L., Bigl V., Schliebs R. Ontogenetic changes in protein level of amyloid precursor protein (APP) in growth cones and synaptosomes from rat brain and prenatal expression pattern of APP mRNA isoforms in developing rat embryo // *Int J. Dev Neurosci*. 2001. V. 19. P. 287–296.
- Kleim J. A., Lussnig E., Schwarz E. R., Comery T. A., Greenough W. T. Synaptogenesis and FOS expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning // *J. Neurosci*. 1996. V. 16. P. 4529–4535.
- Kobatake E., Wang G., Tanaka K. Effects of Shape-Discrimination Training on the Selectivity of Inferotemporal Cells in Adult Monkeys // *J. Neurophysiol*. 1998. V. 80. P. 324–330.
- Koenig L. B., McGue M., Krueger R. F., Bouchard T. J. Jr. Religiousness, anti-social behavior and altruism: genetic and environmental mediation // *J. Pers.* 2007. V. 75 (2). P. 265–290.

-
- Kolb B., Whishaw I. Q. An introduction to brain and behavior. 2nd ed. New York: Worth Publishers, 2006.
- Kole M.H., Stuart G.J. Signal processing in the axon initial segment // *Neuron*. 2012. V. 73 (2). P. 235–247.
- Kondziella D., Friberg C.K., Frokjaer V.G., Fabricius M., Moller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016. V. 87 (5). P. 485–492.
- Konishi Y., Lindholm K., Yang L.B., Li R., Shen Y. Isolation of living neurons from human elderly brains using the immunomagnetic sorting DNA-linker system // *Am. J. Pathol.* 2002. V. 161 (5). P. 1567–1576.
- Koob G.F. Neural mechanisms of drug reinforcement // *Ann. NY Acad. Sci.* 1992. V. 654. P. 171–191.
- Kouzarides T., Ziff E. The role of the leucine zipper in the fos-jun interaction // *Nature*. 1988. V. 336. P. 646–651.
- Kruijer W., Cooper J.A., Hunter T., Verma I.M. Platelet-derived growth factor induces rapid but transient expression of the c-fos gene and protein // *Nature*. 1984. V. 312. P. 711–716.
- Kruijer W., Schubert D., Verma I.M. Induction of the proto-oncogene fos by nerve growth factor // *PNAS*. 1985. V. 82. P. 7330–7334.
- Kubik S., Miyashita T., Guzowski J.F. Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions // *Learn. Mem.* 2007. V. 14. P. 758–770.
- Kubota K., Niki H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys // *J. Neurophysiol.* 1971. V. 34. P. 337–347.
- Kudrimoti H.S., Barnes C.A., McNaughton B.L. Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics // *J. Neurosci.* 1999. V. 19 (10). P. 4090–4101.
- Kuehl-Kovarik M.C., Pouliot W.A., Halterman G.L., Handa R.J., Dudek F.E., Partin K.M. Episodic Bursting Activity and Response to Excitatory Amino Acids in Acutely Dissociated Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Genetically Targeted with Green Fluorescent Protein // *The Journal of Neuroscience*. 2002. V. 22 (6). P. 2313–2322.
- Kuffler S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina // *J. Neurophysiol.* 1953. V. 16. P. 37–68.
- Kumar T., Jha S.K. Sleep deprivation impairs consolidation of cued fear memory in rats // *PLoS One*. 2012. V. 7 (10). e47042.
- Kuo M.F., Nitsche M.A. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition // *Clin EEG Neurosci.* 2012. V. 43 (3). P. 192–199.
- Kuriyama K., Stickgold R., Walker M.P. Sleep-dependent learning and motor-skill complexity // *Learn Mem.* 2004. V. 11 (6). P. 705–713.
- Labiner D.M., Butler L.S., Cao Z., Hosford D.A., Shin C., McNamara J.O. Induction of c-fos mRNA by kindled seizures: Complex relationship with neuronal burst firing // *J. Neurosci.* 1993. V. 13. P. 744–751.

-
- Lai C. S., Franke T. F., Gan W. B.* Opposite effects of fear conditioning and extinction on dendritic spine remodeling // *Nature*. 2012. V. 483 (7387). P. 87–91.
- Lammers J. H., Meelis W., Kruk M. R., van der Poel A. M.* Hypothalamic substrates for brain stimulation-induced grooming, digging and circling in the rat // *Brain Res*. 1987. V. 418 (1). P. 1–19.
- Lamprecht R., Dudai Y.* Transient expression of c-Fos in rat amygdala during training is required for encoding conditioned taste aversion // *Learn Mem*. 1996. V. 3. P. 31–41.
- Lanahan A., Worley P.* Immediate-early genes and synaptic function // *Neurobiol. Learn. Mem*. 1998. V. 70. P. 37–43.
- Landsend A. S., Amiry-Moghaddam M., Matsubara A., Bergensen L., Usami S. I., Wenthold R. J., Ottersen O. P.* Differential localization of delta glutamate receptors in the rat cerebellum: Coexpression with AMPA receptors in parallel fiberspine synapses and absence from climbing fiberspine synapses // *Journal of Neuroscience*. 1997. V. 17. P. 834–842.
- Langer S. Z.* 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives // *Trends Pharmacol Sci*. 1997. V. 18 (3). P. 95–99.
- Langer S. Z.* Presynaptic autoreceptors regulating transmitter release // *Neurochem Int*. 2008. V. 52 (1–2). P. 26–30.
- Lashley K.* Studies of cerebral function in learning // *Brain*. 1921. V. 44 (3). P. 255–285.
- Lashley K. S.* Mass action in cerebral function // *Science*. 1931. V. 73 (1888). P. 245–254.
- Lau L. F., Nathans D.* Identification of a set of genes expressed during the G0/G1 transition of cultured mouse cells // *The EMBO Journal*. 1985. V. 4. P. 3145–3151.
- Lau L. F., Nathans D.* Expression of a set of growth-related immediate early genes in BALB/c 3T3 cells: Coordinate regulation with c-fos or c-myc // *PNAS*. 1987. V. 84. P. 1182–1186.
- Laurent G.* Dynamical representation of odors by oscillating and evolving neural assemblies // *Trends Neurosci*. 1996. V. 19 (11). P. 489–496.
- Laureys S.* The neural correlate of (un) awareness: lessons from the vegetative state // *Trends Cogn. Sci*. 2005. V. 9 (12). P. 556–559.
- Laureys S., Lemaire C., Maquet P., Phillips C., Franck G.* Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999. V. 67 (1). P. 121.
- Lee A. K., Wilson M. A.* Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep // *Neuron*. 2002. V. 36 (6). P. 1183–1194.
- Lee J. H.* Informing brain connectivity with optogenetic functional magnetic resonance imaging // *Neuroimage*. 2012. V. 62 (4). P. 2244–2249.

-
- Lein E. S., Hawrylycz M. J., Ao N., Ayres M., Bensinger A. et al. Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain // *Nature*. 2007. V. 445 (7124). P. 168–176.
- Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D. N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus // *PNAS*. 2000. V. 97. P. 153–158.
- Levitan I. B. Signaling protein complexes associated with neuronal ion channels // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9 (3). P. 305–310.
- Levy D. E., Sidtis J. J., Rottenberg D. A., Jarden J. O., Strother S. C., Dhawan V., Ginos J. Z., Tramo M. J., Evans A. C., Plum F. Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients // *Ann. Neurol.* 1987. V. 22 (6). P. 673–682.
- Libet B., Gleason C. A., Wright E. W., Pearl D. K. Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act // *Brain*. 1983. V. 106 (Pt 3). P. 623–642.
- Lin L., Chen G., Kuang H., Wang D., Tsien J. Z. Neural encoding of the concept of nest in the mouse brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007. V. 104. P. 6066–6071.
- Liu X., Ramirez S., Pang P. T., Puryear C. B., Govindarajan A., Deisseroth K., Tonegawa S. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall // *Nature*. 2012. V. 484 (7394). P. 381–385.
- Livneh Y., Adam Y., Mizrahi A. Odor processing by adult-born neurons // *Neuron*. 2014. V. 81 (5). P. 1097–1110.
- Llinas R. R., Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance // *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95 (6). P. 3297–3308.
- Loftus E. F., Davis D. Recovered memories // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2006. V. 2. P. 469–498.
- Loftus E. F., Pickrell J. E. The formation of false memories // *Psychiatric Annals*. 1995. V. 25 (12). P. 720–725.
- Logothetis N. K. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal // *J. Neurosci.* 2003. V. 23 (10). P. 3963–3971.
- Logothetis N. K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal // *Nature*. 2001. V. 412 (6843). P. 150–157.
- Lonstein J. S., Simmons D. A., Swann J. M., Stern J. M. Forebrain expression of c-fos due to active maternal behavior in lactating rats // *Neuroscience*. 1998. V. 82. P. 267–281.
- Louie K., Wilson M. A. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep // *Neuron*. 2001. V. 29 (1). P. 145–156.
- Lungu O., Barakat M., Laventure S., Debas K., Proulx S., Luck D., Stip E. The incidence and nature of cerebellar findings in schizophrenia: a quantita-

-
- tive review of fMRI literature // *Schizophr Bull.* 2013. V. 39 (4). P. 797–806.
- MacDonald C. J., Lepage K. Q., Eden U. T., Eichenbaum H. Hippocampal “time cells” bridge the gap in memory for discontinuous events // *Neuron.* 2011. V. 71 (4). P. 737–749.
- MacDonald C. J., Carrow S., Place R., Eichenbaum H. Distinct hippocampal time cell sequences represent odor memories in immobilized rats // *J. Neurosci.* 2013. V. 33 (36). P. 14607–14616.
- Macharadze T., Pielot R., Wanger T., Scheich H., Gundelfinger E. D., Budyner E., Goldschmidt J., Kreutz M. R. Altered neuronal activity patterns in the visual cortex of the adult rat after partial optic nerve crush—a single-cell resolution metabolic mapping study // *Cereb Cortex.* 2012. V. 22 (8). P. 1824–1833.
- Mack K. J., Mack P. A. Induction of transcription factors in somatosensory cortex after tactile stimulation // *Mol Brain Res.* 1992. V. 12. P. 141–147.
- MacLeod K., Laurent G. Distinct mechanisms for synchronization and temporal patterning of odor-encoding neural assemblies // *Science.* 1996. V. 274 (5289). P. 976–979.
- Mactutus C. F., Riccio D. C., Ferek J. M. Retrograde amnesia for old reactivated memory: Some anomalous characteristics // *Science.* 1979. V. 204. P. 1319–1320.
- Maguire E. A., Frackowiak R. S., Frith C. D. Recalling routes around London: activation of the right hippocampus in taxi drivers // *J. Neurosci.* 1997. V. 17 (18). P. 7103–7110.
- Maguire E. A., Gadian D. G., Johnsrude I. S., Good C. D., Ashburner J., Frackowiak R. S., Frith C. D. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97 (8). P. 4398–4403.
- Manns J. R., Clark R. E., Squire L. Single-cue delay eyeblink conditioning is unrelated to awareness // *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2001. V. 1 (2). P. 192–198.
- Maquet P., Laureys S., Peigneux P., Fuchs S., Petiau C., Phillips C., Aerts J., Del Fiore G., Degueldre C., Meulemans T., Luxen A., Franck G., Van Der Linden M., Smith C., Cleeremans A. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3 (8). P. 831–836.
- Maret S., Faraguna U., Nelson A. B., Cirelli C., Tononi G. Sleep and waking modulate spine turnover in the adolescent mouse cortex // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14 (11). P. 1418–1420.
- Margoliash D. Acoustic parameters underlying the responses of song-specific neurons in the white-crowned sparrow // *J. Neurosci.* 1983. V. 3. P. 1039–1057.

-
- Margoliash D.* Preference for autogenous song by auditory neurons in a song system nucleus of the white-crowned sparrow // *J. Neurosci.* 1986. V. 6. P. 1643–1661.
- Margolis D. J., Lutcke H., Schulz K., Haiss F., Weber B., Kugler S., Hasan M. T., Helmchen F.* Reorganization of cortical population activity imaged throughout long-term sensory deprivation // *Nat. Neurosci.* 2012. V. 15 (11). P. 1539–1546.
- Markram H., Wang Y., Tsodyks M.* Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1998. V. 95. P. 5323–5328.
- Markram H., Lubke J., Frotscher M., Sakmann B.* Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs // *Science.* 1997. V. 275 (5297). P. 213–215.
- Martin D. L.* Synthesis and release of neuroactive substances by glial cells // *Glia.* 1992. V. 5 (2). P. 81–94.
- Martin S. J., Morris R. G. M.* New Life in an Old Idea: The Synaptic Plasticity and Memory Hypothesis Revisited // *Hippocampus.* 2002. V. 12. P. 609–636.
- Mason R. J., Rose S. P. R.* Lasting changes in spontaneous multi-unit activity in the chick brain following passive avoidance training // *Neuroscience.* 1987. V. 21. P. 931–941.
- Mason R. J., Rose S. P. R.* Passive avoidance learning produces focal elevation of bursting activity in the chick brain: Amnesia abolishes the increase // *Beh and Neural Biol.* 1988. V. 49. P. 280–292.
- Massimini M., Ferrarelli F., Huber R., Esser S. K., Singh H., Tononi G.* Breakdown of cortical effective connectivity during sleep // *Science.* 2005. V. 309 (5744). P. 2228–2232.
- McCabe B. J., Horn G.* Learning-related changes in Fos-like immunoreactivity in the chick forebrain after imprinting // *PNAS.* 1994. V. 91. P. 11417–11421.
- McCasland J. S.* Metabolic activity in antigenically identified neurons: a double labeling method for high-resolution 2-deoxyglucose and immunohistochemistry // *J. Neurosci Methods.* 1996. V. 68 (1). P. 113–123.
- McEchron M. D., Disterhoft J. F.* Sequence of single neuron changes in CA1 hippocampus of rabbits during acquisition of trace eyeblink conditioned responses // *J. Neurophysiol.* 1997. V. 78 (2). P. 1030–1044.
- McGonigle D. J., Howseman A. M., Athwal B. S., Friston K. J., Frackowiak R. S., Holmes A. P.* Variability in fMRI: an examination of intersession differences // *Neuroimage.* 2000. V. 11. P. 708–734.
- McHugh T. J., Blum K. I., Tsien J. Z., Tonegawa S., Wilson M. A.* Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice // *Cell.* 1996. V. 87 (7). P. 1339–1349.
- McKenzie S., Eichenbaum H.* Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? // *Neuron.* 2011. V. 71 (2). P. 224–233.

-
- McKenzie S., Robinson N. T., Herrera L., Churchill J. C., Eichenbaum H. Learning causes reorganization of neuronal firing patterns to represent related experiences within a hippocampal schema // *J. Neurosci.* 2013. V. 33 (25). P. 10243–10256.
- McMahon D. B., Jones A. P., Bondar I. V., Leopold D. A. Face-selective neurons maintain consistent visual responses across months // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111 (22). P. 8251–8256.
- Mehta M. R., Quirk M. C., Wilson M. A. Experience-dependent asymmetric shape of hippocampal receptive fields // *Neuron.* 2000. V. 25 (3). P. 707–715.
- Meissner K., Bingel U., Colloca L., Wager T. D., Watson A., Flaten M. A. The placebo effect: advances from different methodological approaches // *J. Neurosci.* 2011. V. 31 (45). P. 16117–16124.
- Melzer P., Steiner H. Stimulus-dependent expression of immediate-early genes in rat somatosensory cortex // *J. Comp Neurology.* 1997. V. 380. P. 145–153.
- Milbrandt J. Nerve growth factor rapidly induces c-fos mRNA in PC12 rat pheochromocytoma cells // *PNAS.* 1986. V. 83. P. 4789–4793.
- Melia K. R., Ryabinin A. E., Corodimas K. P., Wilson M. C., LeDoux J. E. Hippocampal-dependent learning and experience-dependent activation of the hippocampus are preferentially disrupted by ethanol // *Neuroscience.* 1996. V. 74. P. 313–322.
- Merzenich M. M., Jenkins W. M. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers and experience // *J. Hand. Ther.* 1993. V. 6 (2). P. 89–104.
- Messier C., Mourre C., Bontempi B., Sif J., Lazdunski M., Destrade C. Effect of apamin, a toxin that inhibits Ca²⁺-dependent K⁺ channels, on learning and memory processes // *Brain Res.* 1991. V. 551. P. 322–326.
- Milanovic S., Radulovic J., Laban O., Stiedl O., Henn F., Spiess J. Production of the Fos protein after contextual fear conditioning of C57BL/6N mice // *Brain Res.* 1998. V. 784. P. 37–47.
- Mileusnic R., Anokhin K. V., Rose S. P. R. Antisense oligodeoxynucleotides to c-fos are amnesic for passive avoidance in the chick // *NeuroReport.* 1996. V. 7. P. 1269–1272.
- Milner B. The medial temporal-lobe amnesic syndrome // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2005. V. 28 (3). P. 599–611.
- Misanin J. R., Miller R. R., Lewis D. J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace // *Science.* 1968. V. 160 (3827). P. 554–555.
- Mishra N. K., Russmann H., Granziera C., Maeder P., Annoni J. M. Mutism and amnesia following high-voltage electrical injury: psychogenic symptomatology triggered by organic dysfunction? // *Eur. Neurol.* 2011. V. 66 (4). P. 229–234.

-
- Miyachi S., Hikosaka O., Lu X. Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning // *Exp. Brain Res.* 2002. V. 146 (1). P. 122–126.
- Mody M., Cao Y., Cui Z., Tay K. Y., Shyong A., Shimizu E., Pham K., Schultz P., Welsh D., Tsien J. Z. Genome-wide gene expression profiles of the developing mouse hippocampus // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98 (15). P. 8862–8867.
- Monaco J. D., Rao G., Roth E. D., Knierim J. J. Attentive scanning behavior drives one-trial potentiation of hippocampal place fields // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17 (5). P. 725–731.
- Montero V. M. C-fos induction in sensory pathways of rats exploring a novel complex environment: Shifts of active thalamic reticular sectors by predominant sensory cues // *Neuroscience.* 1997. V. 76. P. 1069–1081.
- Montero V. M., Jian S. Induction of c-fos protein by patterned visual stimulation in central visual pathways of the rat // *Brain Res.* 1995. V. 690. P. 189–199.
- Mora F., Rolls E., Burton M. Modulation during learning of the responses of neurons in the lateral hypothalamus to the sight of food // *Exp. Neurol.* 1976. V. 53. P. 508–519.
- Moratalla R., Vickers E. A., Roberson H. A., Cochran B. H., Graybiel A. M. Coordinate expression of c-fos and jun B is induced in the rat striatum by cocaine // *J. Neurosci.* 1993. V. 13. P. 423–433.
- Morgan J. I., Curran, T. Role of ion flux in the control of c-fos expression // *Nature.* 1986. V. 322. P. 552–555.
- Morgan J. I., Cohen D. R., Hempstead J. L., Curran T. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure // *Science.* 1987. V. 237. P. 192–197.
- Morris R. G., Anderson E., Lynch G. S., Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5 // *Nature.* 1986. V. 319 (6056). P. 774–776.
- Morrow B. A., Elsworth J. D., Inglis F. M., Roth R. H. An antisense oligonucleotide reverses the footshock-induced expression of Fos in the rat medial prefrontal cortex and the subsequent expression of conditioned fear-induced immobility // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 5666–5673.
- Moseley R. L., Ypma R. J., Holt R. J., Floris D., Chura L. R., Spencer M. D., Baron-Cohen S., Suckling J., Bullmore E., Rubinov M. Whole-brain functional hypoconnectivity as an endophenotype of autism in adolescents // *Neuroimage Clin.* 2015. V. 9. P. 140–152.
- Mountcastle V. B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex // *J. Neurophysiol.* 1957. V. 20. P. 408–434.
- Mukamel R., Ekstrom A. D., Kaplan J., Iacoboni M., Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions // *Curr Biol.* 2010. V. 20 (8). P. 750–756.

-
- Muller R., Bravo R., Burckhardt J., Curran T. Induction of c-fos gene and protein by growth factors precedes activation of c-myc // *Nature*. 1984. V. 312. P. 716–720.
- Muller R. U., Kubie J. L., Ranck J. B. Jr. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment // *J. Neurosci*. 1987. V. 7 (7). P. 1935–1950.
- Munglani R., Andrade J., Sapsford D. J., Baddeley A., Jones J. G. A measure of consciousness and memory during isoflurane administration: the coherent frequency // *Br J. Anaesth*. 1993. V. 71 (5). P. 633–641.
- Murray M. E., Przybelski S. A., Lesnick T. G., Liesinger A. M., Spsychalla A., Zhang B., Gunter J. L., Parisi J. E., Boeve B. F., Knopman D. S., Petersen R. C., Jack C. R. Jr., Dickson D. W., Kantarci K. Early Alzheimer's disease neuropathology detected by proton MR spectroscopy // *J. Neurosci*. 2014. V. 34 (49). P. 16247–16255.
- Nacher J., Bonfanti L. New neurons from old beliefs in the adult piriform cortex? A Commentary on: "Occurrence of new neurons in the piriform cortex" // *Front Neuroanat*. 2015. V. 9. P. 62.
- Nadasdy Z., Hirase H., Czurko A., Csicsvari J., Buzsaki G. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus // *J. Neurosci*. 1999. V. 19 (21). P. 9497–9507.
- Nader K., Schafe G. E., LeDoux J. E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature*. 2000. V. 406. P. 722–726.
- Nagy Z. The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease // *J. Cell. Mol. Med*. 2005. V. 9 (3). P. 531–541.
- Nakabeppu Y., Ryder K., Nathans D. DNA binding activities of three murine Jun proteins: Stimulation by Fos // *Cell*. 1988. V. 55. P. 907–915.
- Nakashiba T., Buhl D. L., McHugh T. J., Tonegawa S. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory // *Neuron*. 2009. V. 62 (6). P. 781–787.
- Nakashiba T., Cushman J. D., Pelkey K. A., Renaudineau S., Buhl D. L., McHugh T. J., Rodriguez Barrera V., Chittajallu R., Iwamoto K. S., McBain C. J., Fanselow M. S., Tonegawa S. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion // *Cell*. 2012. V. 149 (1). P. 188–201.
- Narayanan N. S., Laubach M. Delay activity in rodent frontal cortex during a simple reaction time task // *J. Neurophysiol*. 2009. V. 101 (6). P. 2859–2871.
- Narins P. M., Capranica R. R. Sexual differences in the auditory system of the tree frog *Eleutherodactylus coqui* // *Science*. 1976. V. 192. P. 378–380.
- Navarrete M., Araque A. The Cajal school and the physiological role of astrocytes: a way of thinking // *Front Neuroanat*. 2014. V. 8. P. 33.

-
- Navratilova Z., Hoang L. T., Schwindel C. D., Tatsuno M., McNaughton B. L. Experience-dependent firing rate remapping generates directional selectivity in hippocampal place cells // *Front Neural Circuits*. 2012. V. 6. P. 6.
- Neisser U., Harsch N. Phantom flashbulbs: false recollections of hearing the news about Challenger // Eds.: E. Winograd, U. Neisser. *Affect and accuracy in recall: Studies of flashbulb memories*. New York: Cambridge University Press, 1992.
- Nestor A., Vettel J. M., Tarr M. J. Task-specific codes for face recognition: how they shape the neural representation of features for detection and individuation // *PLoS One*. 2008. V. 3 (12). e3978.
- Nichols M. J., Newsome W. T. Neurobiology. Monkeys play the odds // *Nature*. 1999. V. 400 (6741). P. 217–218.
- Nicolelis M. A., Fanselow E. E., Ghazanfar A. A. Hebb's dream: the resurgence of cell assemblies // *Neuron*. 1997a. V. 19 (2). P. 219–221.
- Nicolelis M. A., Lin R. C., Chapin J. K. Neonatal whisker removal reduces the discrimination of tactile stimuli by thalamic ensembles in adult rats // *J. Neurophysiol.* 1997b. V. 78 (3). P. 1691–1706.
- Nicolelis M. A., Dimitrov D., Carmena J. M., Crist R., Lehew G., Kralik J. D., Wise S. P. Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100 (19). P. 11041–11046.
- Nieder A., Wagner H. Perception and neuronal coding of subjective contours in the owl // *Nature Neuroscience*. 1999. V. 2 (7). P. 660–663.
- Nikolaev E., Werka T., Kaczmarek L. C-fos protooncogene expression in rat brain after long-term training of two-way active avoidance reaction // *Beh Brain Res*. 1992. V. 48. P. 91–94.
- Nikolaev E., Tischmeyer W., Krug M., Matties H., Kaczmarek L. c-fos protooncogene expression in rat hippocampus and entorhinal cortex following titanic stimulation of the perforant path // *Brain Res*. 1991. V. 560. P. 346–349.
- Noirhomme Q., Soddu A., Lehenbre R., Vanhauzenhuysse A., Boveroux P., Boly M., Laureys S. Brain connectivity in pathological and pharmacological coma // *Front Syst Neurosci*. 2010. V. 4. P. 160.
- Nottebohm F. Reassessing the mechanisms and origins of vocal learning in birds // *Trends Neurosci*. 1991. V. 14 (5). P. 206–211.
- Nunez-Abades P. A., He F., Barrionuevo G., Cameron W. E. Morphology of developing rat genioglossal motoneurons studied in vitro: changes in length, branching pattern and spatial distribution of dendrites // *J. Comp. Neurol.* 1994. V. 339 (3). P. 401–420.
- Nusser Z. Variability in subcellular distribution of ion channels increases neuronal diversity // *Trends in Neurosciences*. 2009. V. 32 (5). P. 267–274.
- Nusser Z., Roberts J. D. B., Baude A., Richards J. G., Somogyi P. Relative densities of synaptic and extrasynaptic GABAA receptors on cerebellar gran-

-
- ule cells as determined by a quantitative immunogold method // *Journal of Neuroscience*. 1995. V. 15. P. 2948–2960.
- O'Craven K. M., Kanwisher N. Mental imagery of faces and places activates corresponding stimulus specific brain regions // *J. Cogn. Neurosci.* 2000. V. 12. P. 1013–1023.
- O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat // *Exp. Neurol.* 1976. V. 51. P. 78–109.
- O'Keefe J. Do hippocampal pyramidal cells signal non-spatial as well as spatial information? // *Hippocampus*. 1999. V. 9. P. 352–364.
- O'Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat // *Brain Research*. 1971. V. 34. P. 171–175.
- Olsson A., Phelps E. A. Social learning of fear // *Nat. Neurosci.* 2007. V. 10 (9). P. 1095–1102.
- O'Neill J., Senior T. J., Allen K., Huxter J. R., Csicsvari J. Reactivation of experience-dependent cell assembly patterns in the hippocampus // *Nat. Neurosci.* 2008. V. 11 (2). P. 209–215.
- O'Neill J., Pleydell-Bouverie B., Dupret D., Csicsvari J. Play it again: reactivation of waking experience and memory // *Trends Neurosci.* 2010. V. 33 (5). P. 220–229.
- Onodera H., Kogure K., Ono Y., Igarashi K., Kiyota Y., Nagaoka A. Proto-oncogene c-fos is transiently induced in the rat cerebral cortex after forebrain ischemia // *Neurosci. Lett.* 1989. V. 98. P. 101–104.
- O'Reilly J. X., Croxson P. L., Jbabdi S., Sallet J., Noonan M. P., Mars R. B., Browning P. G., Wilson C. R., Mitchell A. S., Miller K. L., Rushworth M. F., Baxter M. G. Causal effect of disconnection lesions on interhemispheric functional connectivity in rhesus monkeys // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110 (34). P. 13982–13987.
- Owen A. M., Coleman M. R., Boly M., Davis M. H., Laureys S., Pickard J. D. Detecting awareness in the vegetative state // *Science*. 2006. V. 313 (5792). P. 1402.
- Palva S., Palva J. M. New vistas for alpha-frequency band oscillations // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30 (4). P. 150–158.
- Palva J. M., Palva S. Roles of multiscale brain activity fluctuations in shaping the variability and dynamics of psychophysical performance // *Prog. Brain Res.* 2011. V. 193. P. 335–350.
- Papa M., Pellicano M. P., Welzl H., Sadile A. G. Distributed changes in c-Fos and c-Jun immunoreactivity in the rat brain associated with arousal and habituation to novelty // *Brain Res. Bull.* 1993. V. 32. P. 509–515.
- Pardo J. V., Fox P. T., Raichle M. E. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography // *Nature*. 1991. V. 349. P. 61–64.

-
- Parekh R., Ascoli G.A.* Quantitative investigations of axonal and dendritic arbors: development, structure, function and pathology // *Neuroscientist*. 2015. V. 21 (3). P. 241–254.
- Pasalar S., Ro T., Beauchamp M. S.* TMS of posterior parietal cortex disrupts visual tactile multisensory integration // *Eur. J. Neurosci*. 2010. V. 31 (10). P. 1783–1790.
- Pastalkova E., Itskov V., Amarasingham A., Buzsaki G.* Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus // *Science*. 2008. V. 321. P. 1322–1327.
- Pava M. J., Woodward J. J.* Chronic ethanol alters network activity and endocannabinoid signaling in the prefrontal cortex // *Front. Integr. Neurosci*. 2014. V. 8. P. 58.
- Pavrides C., Winson J.* Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes // *J. Neurosci*. 1989. V. 9 (8). P. 2907–2918.
- Paylor R., Johnson R. S., Papaioannou V., Spiegelman B. M., Wehner J. M.* Behavioral assessment of c-fos mutant mice // *Brain Res*. 1994. V. 651. P. 275–282.
- Peigneux P., Laureys S., Fuchs S., Destrebecqz A., Collette F., Delbeuck X., Phillips C., Aerts J., Del Fiore G., Degueldre C. et al.* Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep // *Neuroimage*. 2003. V. 20. P. 125–134.
- Peigneux P., Laureys S., Fuchs S., Collette F., Perrin F., Reggers J., Phillips C., Degueldre C., Del Fiore G., Aerts J., Luxen A., Maquet P.* Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? // *Neuron*. 2004. V. 44 (3). P. 535–545.
- Penfield W., Boldrey E.* Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation // *Brain*. 1937. V. 60. P. 389–443.
- Penfield W., Welch K.* Instability of response to stimulation of the sensorimotor cortex of man // *J. Physiol*. 1949. V. 109 (3–4). P. 358–365.
- Perani D., Dehaene S., Grassi F., Cohen L., Cappa S. F., Dupoux E., Fazio F., Mehler J.* Brain processing of native and foreign languages // *Neuroreport*. 1996. V. 7 (15–17). P. 2439–2444.
- Perrett D. I., Rolls E. T., Caan W.* Visual neurones responsive to faces in the monkey temporal cortex // *Exp Brain Res*. 1982. V. 47 (3). P. 329–342.
- Peyrache A., Khamassi M., Benchenane K., Wiener S. I., Battaglia F. P.* Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep // *Nat. Neurosci*. 2009. V. 12 (7). P. 919–926.
- Pich E. M., Pagliusi S. R., Tessari M., Talabot-Ayer D., van Huijsduijnen R. H., Chiamulera C.* Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine // *Science*. 1997. V. 275. P. 83–86.

-
- Pieraut S., Boukhaddaoui H., Scamps F., Dayanithi G., Sieso V., Valmier J.* Spontaneous glutamate release controls NT-3-dependent development of hippocampal calbindin-D (28k) phenotype through activation of sodium channels *ex vivo* // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 25 (9). P. 2629–2639.
- Pistoia F., Sacco S., Carolei A., Sara M.* Corticomotor facilitation in vegetative state: results of a pilot study // *Arch Phys Med Rehabil.* 2013. V. 94 (8). P. 1599–1606.
- Plautz E. J., Milliken G. W., Nudo R. J.* Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2000. V. 74 (1). P. 27–55.
- Plenz D., Thiagarajan T. C.* The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex? // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30 (3). P. 101–110.
- Plichta M. M., Wolf I., Hohmann S., Baumeister S., Boecker R., Schwarz A. J., Zangl M., Mier D., Diener C., Meyer P., Holz N., Ruf M., Gerchen M. F., Bernal-Casas D., Kolev V., Yordanova J., Flor H., Laucht M., Banaschewski T., Kirsch P., Meyer-Lindenberg A., Brandeis D.* Simultaneous EEG and fMRI Reveals a Causally Connected Subcortical-Cortical Network during Reward Anticipation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33 (36). P. 14526–14533.
- Poirier J., Clarac F., Barbara J. G., Broussolle E.* Figures and Institutions of the neurological sciences in Paris from 1800 to 1950. Part IV: Psychiatry and psychology // *Rev Neurol (Paris).* 2012. V. 168 (5). P. 389–402.
- Polich J.* Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // *Clin Neurophysiol.* 2007. V. 118 (10). P. 2128–2148.
- Pond F., Sinnamon H., Adams D.* Single unit recording in the midbrain of rats during shock-elicited fighting behavior // *Brain Res.* 1977. V. 120. P. 469–484.
- Popov V. I., Steward M. G.* Complexity of Contacts Between Synaptic Boutons and Dendritic Spines in Adult Rat Hippocampus: Three-Dimensional Reconstructions From Serial Ultrathin Sections *In Vivo* // *Synapse.* 2009. V. 63. P. 369–377.
- Poremba A., Jones D., Gonzalez-Lima F.* Classical conditioning modifies cytochrome oxidase activity in the auditory system // *Eur. J. Neurosci.* 1998. V. 10 (10). P. 3035–3043.
- Press C., Weiskopf N., Kilner J. M.* Dissociable roles of human inferior frontal gyrus during action execution and observation // *Neuroimage.* 2012. V. 60 (3). P. 1671–1677.
- Przybylski J., Sara S. J.* Reconsolidation of memory after its reactivation // *Behav. Brain Res.* 1997. V. 84. P. 241–246.
- Przybylski J., Roulet P., Sara S. J.* Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: Role of beta adrenergic receptors // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 6623–6628.

-
- Pulvermuller F., Birbaumer N., Lutzenberger W., Mohr B.* High-frequency brain activity: its possible role in attention, perception and language processing // *Prog Neurobiol.* 1997. V. 52 (5). P. 427–445.
- Quiroga R. Q., Reddy L., Kreiman G., Koch C., Fried I.* Invariant visual representation by single neurons in the human brain // *Nature.* 2005. V. 435 (7045). P. 1102–1107.
- Quiroga R. Q., Kreiman G., Koch C., Fried I.* Sparse but not ‘Grandmother-cell’ coding in the medial temporal lobe // *Trends in Cognitive Sciences.* 2008a. V.12 (3). P. 87–91.
- Quiroga R. Q., Mukamel R., Isham E. A., Malach R., Fried I.* Human single-neuron responses at the threshold of conscious recognition // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008b. V. 105 (9). P. 3599–3604.
- Radulovic J., Kammermeier J., Spiess J.* Relationship between Fos production and classical fear conditioning: effects of novelty, latent inhibition and unconditioned stimulus preexposure // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. P. 7452–7461.
- Raichle M. E., Mintun M. A.* Brain work and brain imaging // *Annu. Rev. Neurosci.* 2006. V. 29. P. 449–476.
- Ramanathan D. S., Gulati T., Ganguly K.* Sleep-Dependent Reactivation of Ensembles in Motor Cortex Promotes Skill Consolidation // *PLoS Biol.* 2015. V. 13 (9). e1002263.
- Ramirez S., Liu X., Lin P. A., Suh J., Pignatelli M., Redondo R. L., Ryan T. J., Tonegawa S.* Creating a false memory in the hippocampus // *Science.* 2013. V. 341 (6144). P. 387–391.
- Rampon C., Jiang C. H., Dong H., Tang Y. P., Lockhart D. J., Schultz P. G., Tsien J. Z., Hu Y.* Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain // *PNAS.* 2000. V. 97 (23). P. 12880–12884.
- Ranck J. B.* Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioural correlates and firing repertoires // *Exp Neurol.* 1973. V. 41. P. 461–531.
- Rasch B., Born J.* Maintaining memories by reactivation // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007. V. 17 (6). P. 698–703.
- Rasch B., Buchel C., Gais S., Born J.* Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation // *Science.* 2007. V. 315. P. 1426–1429.
- Rasmussen T., Penfield W.* The human sensorimotor cortex as studied by electrical stimulation // *Fed. Proc.* 1947. V. 6 (1 Pt 2). P. 184.
- Rauschecker J. P., Tian B., Hauser M.* Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex // *Science.* 1995. V. 268. P. 111–114.
- Rauscher III F. J., Sambucetti L. C., Curran T., Distel R. J., Spiegelman B. M.* Common DNA binding site for Fos protein complexes and transcription factor AP-1 // *Cell.* 1988. V. 52. P. 471–480.
- Reddy L., Quiroga R. Q., Wilken P., Koch C., Fried I.* A single-neuron correlate of change detection and change blindness in the human medial temporal lobe // *Curr. Biol.* 2006. V. 16 (20). P. 2066–2072.

-
- Reddy L., Tsuchiya N., Serre T. Reading the mind's eye: decoding category information during mental imagery // *NeuroImage*. 2010. V. 50. P. 818–825.
- Ribeiro S., Goyal V., Mello C. V., Pavlides C. Brain gene expression during REM sleep depends on prior waking experience // *Learn Mem.* 1999. V. 6 (5). P. 500–508.
- Ribeiro S., Nicolelis M. A. Reverberation, storage and postsynaptic propagation of memories during sleep // *Learn Mem.* 2004. V. 11 (6). P. 686–696.
- Richardson R., Riccio D. C., Mowrey H. Retrograde amnesia for previously acquired Pavlovian conditioning: UCS exposure as a reactivation treatment // *Physiol. Psychol.* 1982. V. 10. P. 384–390.
- Rissman J., Chow T. E., Reggente N., Wagner A. D. Decoding fMRI Signatures of Real-world Autobiographical Memory Retrieval // *J. Cogn. Neurosci.* 2016. V. 28 (4). P. 604–620.
- Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. V. 2 (9). P. 661–670.
- Rizzuto R., De Stefani D., Raffaello A., Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signaling // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2012. V. 13 (9). P. 566–578.
- Robertson E. M. New insights in human memory interference and consolidation // *Curr. Biol.* 2012. V. 22 (2). R66–71.
- Robertson H. A., Peterson M. R., Murphy K., Robertson G. S. D1-dopamine receptor agonists selectively activate striatal c-fos independent of rotational behavior // *Brain Res.* 1989. V. 503. P. 346–349.
- Robles Y., Vivas-Mejia P. E., Ortiz-Zuazaga H. G., Felix J., Ramos X., Pena de Ortiz S. Hippocampal gene expression profiling in spatial discrimination learning // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2003. V. 80. P. 80–95.
- Rolls E. T., Baylis G. C. Size and contrast have only small effects on the responses to faces of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey // *Exp. Brain Res.* 1986. V. 65. P. 38–48.
- Rolls E., Roper-Hall A., Sanghera M. The latency of activation of neurons in the lateral hypothalamus and substantia innominata during feeding in the monkey // *Brain Res.* 1979. V. 64. P. 121–135.
- Romand R., Ehret G. Development of tonotopy in the inferior colliculus. I. Electrophysiological mapping in house mice // *Developmental Brain Research*. 1990. V. 54. P. 221–234.
- Rondi-Reig L., Petit G. H., Tobin C., Tonegawa S., Mariani J., Berthoz A. Impaired Sequential Egocentric and Allocentric Memories in Forebrain-Specific – NMDA Receptor Knock-Out Mice during a New Task Dissociating Strategies of Navigation // *The Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26 (15). P. 4071–4081.
- Rosanova M., Gosseries O., Casarotto S., Boły M., Casali A. G., Bruno M. A., Mariotti M., Boveroux P., Tononi G., Laureys S., Massimini M. Recovery

-
- of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients // *Brain*. 2012. V. 135 (Pt 4). P. 1308–1320.
- Rose S. *Lifelines*. UK: The Penguin Press., 1997.
- Rosen K. M., McCormack M. A., Villa-Komaroff L., Mower G. D. Brief visual experience induces immediate early gene expression in the cat visual cortex // *PNAS*. 1992. V. 89. P. 5437–5441.
- Rotenberg A., Mayford M., Hawkins R. D., Kandel E. R., Muller R. U. Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus // *Cell*. 1996. V. 87 (7). P. 1351–1361.
- Rosenzweig M. R., Breedlove S. M., Watson N. V. *Biological psychology: an introduction to behavioral and cognitive neuroscience*. 4th edition. Sunderland: Sinauer Associates, 2005.
- Ruppert C., Wille W. Proto-oncogene c-fos is highly induced by disruption of neonatal but not of mature brain tissue // *Mol. Brain Res*. 1987. V. 2. P. 51–56.
- Ruzdijic S., Pecovic S., Kanazir S., Ivkovic S., Stojiljkovic M., Rakic L. Temporal and spatial preferences of c-fos mRNA expression in the rat brain following cortical lesion // *Brain Res*. 1993. V. 60. P. 230–240.
- Saffen D. W., Cole A. J., Worley P. F., Christy B. A., Ryder K., Baraban J. M. Convulsant-induced increase in transcription factor messenger RNAs in rat brain // *PNAS*. 1988. V. 85. P. 7795–7799.
- Sagar S. M., Sharp F. R., Curran T. Expression of c-fos protein in brain: Metabolic mapping at the cellular level // *Science*. 1988. V. 240. P. 1328–1331.
- Sahay A., Wilson D. A., Hen R. Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb // *Neuron*. 2011. V. 70 (4). P. 582–588.
- Sakamoto M., Kageyama R., Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits // *Front. Neurosci*. 2014. V. 8. P. 121.
- Sakata S., Kitsukawa T., Kaneko T., Yamomori T., Sakurai Y. Task-dependent and cell-type-specific Fos enhancement in rat sensory cortices during audio-visual discrimination // *Eur. J. Neurosci*. 2002. V. 15. P. 735–743.
- Sambucetti L. C., Curran T. The Fos protein complex is associated with DNA in isolated nuclei and binds to DNA cellulose // *Science*. 1986. V. 234. P. 1417–1419.
- Sara S. J. Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering // *Learning & Memory*. 2000. V. 7. P. 73–84
- Sasaki T., Takahashi N., Matsuki N., Ikegaya Y. Fast and accurate detection of action potentials from somatic calcium fluctuations // *J. Neurophysiol*. 2008. V. 100 (3). P. 1668–1676.
- Save E., Moghaddam M. Effects of lesions of the associative parietal cortex in the acquisition and use of spatial memory in egocentric and allocen-

-
- tric navigation tasks in the rat // Behavioral Neuroscience. 1996. V. 110. P. 74–85.
- Save E., Poucet B. Involvement of the hippocampus and associative parietal cortex in the use of proximal and distal landmarks for navigation // Behavioural Brain Research. 2000. V. 109. P. 195–206.
- Schacter D.L., Gaesser B., Addis D.R. Remembering the past and imagining the future in the elderly // Gerontology. 2013. V. 59 (2). P. 143–151.
- Schacter D.L., Slotnick S.D. The cognitive neuroscience of memory distortion // Neuron. 2004. V. 44 (1). P. 149–160.
- Schiff N.D., Ribary U., Moreno D.R., Beattie B., Kronberg E., Blasberg R., Giacino J., McCagg C., Fins J.J., Llinas R., Plum F. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain // Brain. 2002. V. 125 (Pt 6). P. 1210–1234.
- Schnitzler A., Hirschmann J. Magnetoencephalography and neuromodulation // Int. Rev. Neurobiol. 2012. V. 107. P. 121–136.
- Schoenbaum G., Chiba A.A., Gallagher M. Neural encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning // J. Neurosci. 1999. V. 19. P. 1876–1884.
- Schoenenberger P., Gerosa D., Oertner T.G. Temporal control of immediate early gene induction by light // PLoS One. 2009. V. 4 (12). e8185.
- Schreiber S.S., Baudry M. Selective neuronal vulnerability in the hippocampus – a role for gene expression? // TINS. 1995. V. 18. P. 446–451.
- Schurger A., Sarigiannidis I., Naccache L., Sitt J.D., Dehaene S. Cortical activity is more stable when sensory stimuli are consciously perceived // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2015. V. 112 (16). E2083–92.
- Schwartz S. Are life episodes replayed during dreaming? // Trends Cogn. Sci. 2003. V. 7 (8). P. 325–327.
- Schwartz W.J., Gross R.A., Morton M.T. The suprachiasmatic nuclei contain a tetrodotoxin-resistant circadian pacemaker // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1987. V. 84 (6). P. 1694–1698.
- Schwender D., Klasing S., Daunderer M., Madler C., Poppel E., Peter K. Awareness during general anesthesia. Definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects // Anaesthesist. 1995. V. 44 (11). P. 743–754.
- Scoville W.B., Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957. V. 20. P. 11–21.
- Seibt J., Dumoulin M.C., Aton S.J., Coleman T., Watson A., Naidoo N., Frank M.G. Protein synthesis during sleep consolidates cortical plasticity in vivo // Curr. Biol. 2012. V. 22 (8). P. 676–682.
- Sejnowski T.J., Churchland P.S., Movshon J.A. Putting big data to good use in neuroscience // Nat. Neurosci. 2014. V. 17 (11). P. 1440–1441.

-
- Sekiguchi T., Yamada A., Suzuki H.* Reactivation-dependent changes in memory states in the terrestrial slug *Limax flavus* // *Learn. Mem.* 1997. V. 4. P. 356–364.
- Semkovska M., McLoughlin D. M.* Measuring retrograde autobiographical amnesia following electroconvulsive therapy: historical perspective and current issues // *J. ECT.* 2013. V. 29 (2). P. 127–133.
- Sestini S.* The neural basis of functional neuroimaging signal with positron and single-photon emission tomography // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. V. 64 (14). P. 1778–1784.
- Shafer S. L., Stanski D. R.* Defining depth of anesthesia // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008. V. 182. P. 409–423.
- Shannon C. E.* A Mathematical Theory of Communication // *The Bell System Technical Journal.* 1948. V. 27 (3). P. 379–423.
- Sharp F. R., Gonzalez M. F., Hisanaga K., Mobley W. C., Sagar S. M.* Induction of the c-fos gene product in rat forebrain following cortical lesions and NGF injections // *Neurosci Lett.* 1989. V. 100. P. 117–122.
- Sharp F. R., Liu J., Nickolenko J., Bontempi B.* NMDA and D1 receptors mediate induction of c-fos and junB genes in striatum following morphine administration: implications for studies of memory // *Behav. Brain Res.* 1995. V. 66. P. 225–230.
- Sheng M., Greenberg M. E.* The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // *Neuron.* 1990. V. 4. P. 477–485.
- Shigemoto R., Kulik A., Roberts J. D. B., Ohishi H., Nusser Z., Kaneko T., Somogyi P.* Targetcellspecific concentration of metabotropic glutamate receptors in the presynaptic zone // *Nature.* 1996. V. 381. P. 523–525.
- Shih P. Y., Savtchenko L. P., Kamasawa N., Dembitskaya Y., McHugh T. J., Ruskov D. A., Shigemoto R., Semyanov A.* Retrograde synaptic signaling mediated by K⁺ efflux through postsynaptic NMDA receptors // *Cell Rep.* 2013. V. 5 (4). P. 941–951.
- Shima K., Tanji J.* Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward // *Science.* 1998. V. 282. P. 1335–1338.
- Shima K., Tanji J.* Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. P. 2148–2160.
- Shvyrkov V. B.* Behavioral specialization of neurons and the system-selection hypothesis of learning // Eds.: F. Klix, H. Hagendorf. *Human memory and cognitive capabilities: mechanisms and performances.* North-Holland: Elsevier Science Publishers BV, 1986.
- Singer A. C., Carr M. F., Karlsson M. P., Frank L. M.* Hippocampal SWR activity predicts correct decisions during the initial learning of an alternation task // *Neuron.* 2013. V. 77 (6). P. 1163–1173.

-
- Skaggs W.E., McNaughton B.L. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience // *Science*. 1996. V. 271 (5257). P. 1870–1873.
- Smeyne R.J., Curran T., Morgan J.I. Temporal and spatial expression of a fos-lacZ transgene in the developing nervous system // *Mol. Brain Res*. 1992. V. 16. P. 158–162.
- Smeyne R.J., Vendrell M., Hayward M., Baker S.J., Miao G.G., Schilling K., Robertson L.M., Curran T., Morgan J.I. Continuous c-fos expression precedes programmed cell death in vivo // *Nature*. 1993. V. 363. P. 166–169.
- Smith C., Rose G.M. Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze // *Physiol. Behav*. 1996. V. 59. P. 93–97.
- Smith C., Rose G.M. Posttraining paradoxical sleep in rats is increased after spatial learning in the Morris water maze // *Behav Neurosci*. 1997. V. 111 (6). P. 1197–1204.
- Smith C.T., Nixon M.R., Nader R.S. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential // *Learn. Mem*. 2004. V. 11 (6). P. 714–719.
- Smith M.A., Banerjee S., Gold P.W., Glowa J. Induction c-fos mRNA in rat brain by conditioned and unconditioned stressors // *Brain Res*. 1992. V. 578. P. 135–141.
- Smith D.M., Barredo J., Mizumori S.J. Y. Complimentary Roles of the Hippocampus and Retrosplenial Cortex in Behavioral Context Discrimination // *Hippocampus*. 2012. V. 22 (5). P. 1121–1133.
- Smith D.M., Mizumori S.J. Learning-related development of context-specific neuronal responses to places and events: the hippocampal role in context processing // *J. Neurosci*. 2006. V. 26 (12). P. 3154–3163.
- Smith K.S., Virkud A., Deisseroth K., Graybiel A.M. Reversible online control of habitual behavior by optogenetic perturbation of medial prefrontal cortex // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109 (46). P. 18932–18937.
- Smith S.L., Otis T.S. Persistent changes in spontaneous firing of Purkinje neurons triggered by the nitric oxide signaling cascade // *J. Neurosci*. 2003. V. 23 (2). P. 367–372.
- Snyder J.S., Hong N.S., McDonald R.J., Wojtowicz J.M. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory // *Neuroscience*. 2005. V. 130. P. 843–852.
- Sperry R.W. Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness // *American Psychologist*. 1968. V. 23 (10). P. 723–733.
- Sporns O., Gally J.A., Reeke G.N. Jr., Edelman G.M. Reentrant signaling among simulated neuronal groups leads to coherency in their oscillatory activity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1989. V. 86 (18). P. 7265–7269.
- Squire L.R., Slater P.C., Chace P.M. Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy // *Science*. 1975. V. 187 (4171). P. 77–79.

-
- Squire L. R., Slater P. C., Chace P. M.* Reactivation of recent or remote memory before electroconvulsive therapy does not produce retrograde amnesia // *Behav. Biol.* 1976. V. 18 (3). P. 335–343.
- Srinivasan R., Russell D. P., Edelman G. M., Tononi G.* Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception // *J. Neurosci.* 1999. V. 19 (13). P. 5435–5448.
- Srinivasan R., Winter W. R., Nunez P. L.* Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG // *Prog. Brain Res.* 2006. V. 159. P. 29–42.
- Stahlberg R., Cosgrove D. J.* The Propagation of Slow Wave Potentials in Pea Epicotyls // *Plant Physiol.* 1997. V. 113. P. 209–217.
- Staiger J. F., Bisler S., Schleicher A., Gass P., Stehle J. H., Zilles K.* Exploration of a novel environment leads to the expression of inducible transcription factors in barrel-related columns // *Neuroscience.* 2000. V. 99. P. 7–16.
- Stark C. E., Okado Y., Loftus E. F.* Imaging the reconstruction of true and false memories using sensory reactivation and the misinformation paradigms // *Learn Mem.* 2010. V. 17 (10). P. 485–488.
- Sterpenich V., Albouy G., Boly M., Vandewalle G., Darsaud A., Balteau E., Dang-Vu T. T., Desseilles M., D'Argembeau A., Gais S., Rauchs G., Schabus M., Degueldre C., Luxen A., Collette F., Maquet P.* Sleep-related hippocampocortical interplay during emotional memory recollection // *PLoS Biol.* 2007. V. 5 (11). e282.
- Sterpenich V., Schmidt C., Albouy G., Matarazzo L., Vanhauzenhuysse A., Boveroux P., Degueldre C., Leclercq Y., Balteau E., Collette F., Luxen A., Phillips C., Maquet P.* Memory reactivation during rapid eye movement sleep promotes its generalization and integration in cortical stores // *Sleep.* 2014. V. 37 (6). P. 1061–1075, 1075A-1075B.
- Stickgold R., Malia A., Maguire D., Roddenberry D., O'Connor M.* Replaying the game: hypnagogic images in normals and amnesics // *Science.* 2000a. V. 290 (5490). P. 350–353.
- Stickgold R., Whidbee D., Schirmer B., Patel V., Hobson J. A.* Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep // *J. Cogn. Neurosci.* 2000b. V. 12 (2). P. 246–254.
- Stiebler I., Ehret G.* Inferior Colliculus of the Mouse. I. A Quantitative Study of Tonotopic Organization, Frequency Representation and Tone-Threshold Distribution // *Journal of Comp. Neurol.* 1985. V. 238. P. 65–76.
- 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.
- Stoodley C. J.* The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies // *Cerebellum.* 2012. V. 11 (2). P. 352–365.
- Stork O., Welzl H.* Memory formation and the regulation of gene expression // *Cell. Mol. Life Sci.* 1999. V. 55. P. 575–592.

-
- Strick P. L., Dum R. P., Fiez J. A.* Cerebellum and non-motor functions // *Ann. Rev. Neurosci.* 2009. V. 32. P. 413–434.
- Strumwasser F.* Long-term recording from single neurons in brain of unrestrained mammals // *Science.* 1958. V. 127. P. 469–470.
- Stuart G., Spruston N., Sakmann B., Hausser M.* Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS // *Trends Neurosci.* 1997. V. 20 (3). P. 125–131.
- Summers M. J., Crowe S. F., Ng K. T.* Administration of DL-2-amino-5-phosphonovaleric acid (AP5) induces transient inhibition of reminder-activated memory retrieval in day-old chicks // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 1997. V. 5. P. 311–321.
- Suslow T., Ohrmann P., Bauer J., Rauch A. V., Schwindt W., Arolt V., Heindel W., Kugel H.* Amygdala activation during masked presentation of emotional faces predicts conscious detection of threat-related faces // *Brain Cogn.* 2006. V. 61 (3). P. 243–248.
- Svarnik O. E., Alexandrov Y. I., Gavrilov V. V., Grinchenko Y. V., Anokhin K. V.* Fos expression and task-related neuronal activity in rat cerebral cortex after instrumental learning // *Neuroscience.* 2005. V. 136 (1). P. 33–42.
- Svarnik O. E., Alexandrov Yu. I., Anokhin K. V.* Clustered c-Fos activation in rat hippocampus at the acquisition stage of appetitive instrumental learning // *Journal of Behavioral and Brain Sciences.* 2015. V. 5. P. 69–80.
- 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.
- Swank M. W., Bernstein I. L.* c-Fos induction in response to a conditioned stimulus after single trial taste aversion learning // *Brain Res.* 1994. V. 636. P. 202–208.
- Swank M. W., Ellis A. E., Cochran B. N.* c-Fos antisense blocks acquisition and extinction of conditioned taste aversion in mice // *NeuroReport.* 1996. V. 7. P. 1866–1870.
- Swank M. W., Schafe G. E., Bernstein I. L.* c-Fos induction in response to taste stimuli previously paired with amphetamine or LiCl during taste aversion learning // *Brain Res.* 1995. V. 673. P. 251–261.
- Szabo K.* Transient global amnesia // *Front. Neurol. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 143–149.
- Tanji J., Okano K., Sato K. C.* Relation of neurons in the nonprimary motor cortex to bilateral hand movement // *Nature.* 1987. V. 327. P. 618–620.
- Taylor P. C., Thut G.* Brain activity underlying visual perception and attention as inferred from TMS-EEG: a review // *Brain Stimul.* 2012. V. 5 (2). P. 124–129.
- Tenen S. S.* Retrograde amnesia from electroconvulsive shock in a one-trial appetitive learning task // *Science.* 1965. V. 148 (3674). P. 1248–1250.

-
- Teskey G. C., Atkinson B. G., Cain D. P.* Expression of the proto-oncogene c-fos following electrical kindling in the rat // *Mol. Brain Res.* 1991. V. 11. P. 1–10.
- Thiebaut de Schotten M., Dell'Acqua F., Ratiu P., Leslie A., Howells H., Cabanis E., Iba-Zizen M. T., Plaisant O., Simmons A., Dronkers N. F., Corkin S., Catani M.* From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H. M.: Revisiting Disconnection Syndromes // *Cereb. Cortex.* 2015. V. 25 (12). P. 4812–4827.
- 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.
- Thompson R. F.* The neurobiology of learning and memory // *Science.* 1986. V. 233. P. 941–947.
- Thorndike E. L.* A Fundamental Theorem in Modifiability // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1927. V. 13 (1 Pt 1). P. 15–18.
- Tischmeyer W., Kaczmarek L., Strauss M., Jork R., Matthies H.* Accumulation of c-fos mRNA in rat hippocampus during acquisition of a brightness discrimination // *Behavioral and Neural Biology.* 1990. V. 54. P. 165–171.
- Tokarev K., Tiunova A., Scharff C., Anokhin K.* Food for song: expression of c-Fos and ZENK in the zebra finch song nuclei during food aversion learning // *PLoS One.* 2011. V. 6. e21157.
- Tolliver B. K., Sganga M. W., Sharp F. R.* Suppression of c-fos induction in the nucleus accumbens prevents acquisition but not expression of morphine-conditioned place preference // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. P. 3399–3406.
- Tolman E. C.* Cognitive maps in rats and men // *The Psychological Review.* 1948. V. 55 (4). P. 189–208.
- Tong F., Pratte M. S.* Decoding patterns of human brain activity // *Annu Rev Psychol.* 2012. V. 63. P. 483–509.
- Tong L., Shen H., Perreau V. M., Balazs R., Cotman C. W.* Effects of Exercise on Gene-Expression Profile in the Rat Hippocampus // *Neurobiology of Disease.* 2001. V. 8. P. 1046–1056.
- Tononi G., Edelman G. M.* Consciousness and complexity // *Science.* 1998. V. 282 (5395). P. 1846–1851.
- Tononi G., Edelman G. M., Sporns O.* Complexity and coherency: integrating information in the brain. // *Trends Cogn. Sci.* 1998. V. 2 (12). P. 474–484.
- Torres E. B., Quiñan Quiroga R., Cui H., Buneo C. A.* Neural correlates of learning and trajectory planning in the posterior parietal cortex // *Front. Integr. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 39.
- Toth K., McBain C. J.* Target-specific expression of pre- and postsynaptic mechanisms // *J. Physiol.* 2000. V. 525 (Pt 1). P. 41–51.
- Toulouse G., Dehaene S., Changeux J. P.* Spin glass model of learning by selection // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1986. V. 83 (6). P. 1695–1698.
- Trachtenberg J. T., Chen B. E., Knott G. W., Feng G., Sanes J. R., Welker E., Svoboda K.* Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex // *Nature.* 2002. V. 420. P. 788–794.

-
- Trewavas A.* Green plants as intelligent organisms // *TRENDS in Plant Science*. 2005. V.10 (9). P. 413–419.
- Tronel S., Sara S. J.* Mapping of olfactory memory circuits: Region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval // *Learning & Memory*. 2002. V. 9. P. 105–111.
- Trudeau L. E.* Glutamate co-transmission as an emerging concept in monoamine neuron function // *J. Psychiatry Neurosci*. 2004. V. 29 (4). P. 296–310.
- Tye K. M., Mirzabekov J. J., Warden M. R., Ferenczi E. A., Tsai H. C., Finkelstein J., Kim S. Y., Adhikari A., Thompson K. R., Andalman A. S., Gunaydin L. A., Witten I. B., Deisseroth K.* Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behavior // *Nature*. 2013. V. 493 (7433). P. 537–541.
- Tyler A. L., Mahoney J. M., Richard G. R., Holmes G. L., Lenck-Santini P. P., Scott R. C.* Functional network changes in hippocampal CA1 after status epilepticus predict spatial memory deficits in rats // *J. Neurosci*. 2012. V. 32 (33). P. 11365–11376.
- Tzeng W. Y., Chang W. T., Chuang J. Y., Lin K. Y., Cherng C. G., Yu L.* Disruption of memory reconsolidation impairs storage of other, non-reactivated memory // *Neurobiol Learn Mem*. 2012. V. 97 (2). P. 241–249.
- Uexkull J. von.* A stroll through the worlds of animals and men: A picture book of invisible worlds // *Semiotica*. 1992. V. 89 (4). P. 319–391.
- Ugrumov M. V.* Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality // *Neurochem. Res*. 2010. V. 35 (6). P. 837–850.
- Valenstein E. S.* The discovery of chemical neurotransmitters // *Brain Cogn*. 2002. V. 49 (1). P. 73–95.
- Van Beveren C., van Straaten F., Curran T., Muller R., Verma I. M.* Analysis of FBJ-MuSV provirus and c-fos (mouse) gene reveals that viral and cellular fos gene products have different carboxy termini // *Cell*. 1983. V. 32. P. 1241–1255.
- Van Swinderen B.* The remote roots of consciousness in fruit-fly selective attention? // *Bioessays*. 2005. V. 27 (3). P. 321–330.
- Van Swinderen B., Andretic R.* Arousal in *Drosophila* // *Behav. Processes*. 2003. V. 64 (2). P. 133–144.
- Vanderhasselt M. A., De Raedt R., Baeken C., Leyman L., D'haenen H.* The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance // *Exp. Brain Res*. 2006. V. 169 (2). P. 279–282.
- Vanhoudenhuysse A., Noirhomme Q., Tshibanda L. J., Bruno M. A., Boveroux P., Schnakers C., Soddu A., Perlberg V., Ledoux D., Brichant J. F., Moonen G., Maquet P., Greicius M. D., Laureys S., Boly M.* Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients // *Brain*. 2010. V. 133 (Pt 1). P. 161–171.

-
- Vann S. D., Brown M. W., Aggleton J. P. Fos expression in the rostral thalamic nuclei and associated cortical regions in response to different spatial memory tests // *Neuroscience*. 2000a. V. 101. P. 983–991.
- Vann S. D., Brown M. W., Erichsen J. T., Aggleton J. P. Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests // *J. Neurosci*. 2000b. V. 20. P. 2711–2718.
- van der Meer M. A., Redish A. D. Expectancies in decision making, reinforcement learning and ventral striatum // *Front Neurosci*. 2010. V. 4. P. 6.
- Varela F. G., Maturana H. R., Uribe R. Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model // *BioSystems*. 1974. V. 5 (4). P. 187–196.
- Varela F., Lachaux J. P., Rodriguez E., Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration // *Nat. Rev. Neurosci*. 2001. V. 2. P. 229–239.
- Vargova L., Sykova E. Extracellular space diffusion and extrasynaptic transmission // *Physiol. Res*. 2008. V. 57 (Suppl. 3). P. 89–99.
- Villa A. E. P., Tetko I. V., Hyland B., Najem A. Spatiotemporal activity patterns of rat cortical neurons predict responses in a conditioned task // *PNAS*. 1999. V. 96. P. 1106–1111.
- Vladimirov N., Sourjik V. Chemotaxis: how bacteria use memory // *Biol. Chem*. 2009. V. 390 (11). P. 1097–1104.
- Vlamings R., Benazzouz A., Chetrit J., Janssen M. L., Kozan R., Visser-Vandewalle V., Steinbusch H. W., von Horsten S., Temel Y. Metabolic and electrophysiological changes in the basal ganglia of transgenic Huntington's disease rats // *Neurobiol. Dis*. 2012. V. 48 (3). P. 488–494.
- Walker M. P., Stickgold R., Alsop D., Gaab N., Schlaug G. Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain // *Neuroscience*. 2005a. V. 133 (4). P. 911–917.
- Walker M. P., Stickgold R., Jolesz F. A., Yoo S. S. The functional anatomy of sleep-dependent visual skill learning // *Cereb. Cortex*. 2005b. V. 15 (11). P. 1666–1675.
- Walter H. J., Messing R. O. Regulation of neuronal voltage-gated calcium channels by ethanol // *Neurochem. Int*. 1999. V. 35. P. 95–101.
- Wamsley E. J., Stickgold R. Dreaming and offline memory processing // *Curr. Biol*. 2010. V. 20 (23). P. R1010–1013.
- Wamsley E. J., Stickgold R. Memory, Sleep and Dreaming: Experiencing Consolidation // *Sleep Med. Clin*. 2011. V. 6 (1). P. 97–108.
- Wamsley E. J., Tucker M., Payne J. D., Benavides J. A., Stickgold R. Dreaming of a learning task is associated with enhanced sleep-dependent memory consolidation // *Curr. Biol*. 2010. V. 20 (9). P. 850–855.

-
- Wan H., Aggleton J.P., Brown M. W. Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 1142–1148.
- Wang L., Li X., Hsiao S. S., Lenz F.A., Bodner M., Zhou Y.D., Fuster J.M. Differential roles of delay-period neural activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex in visual-haptic crossmodal working memory // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112 (2). E214–219.
- Wang T., Hauswirth A. G., Tong A., Dickman D.K., Davis G.W. Endostatin is a trans-synaptic signal for homeostatic synaptic plasticity // *Neuron.* 2014. V. 83 (3). P. 616–629.
- Wang T., Yin L., Zou X., Shu Y., Rasch M.J., Wu S. A Phenomenological Synapse Model for Asynchronous Neurotransmitter Release // *Front. Comput. Neurosci.* 2016. V. 9. P. 153.
- Wang Z.-Q., Ovitt C., Grigoriadis A.E., Mohle-Steinlein U., Ruther U., Wagner E.F. Bone and haematopoietic defects in mice lacking c-fos // *Nature.* 1992. V. 360. P. 741–745.
- Ward R. L., Flores L. C., Disterhoft J.F. Infragranular barrel cortex activity is enhanced with learning // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 108 (5). P. 1278–1287.
- Ward A. F., Wegner D.M. Mind-blanking: when the mind goes away // *Front. Psychol.* 2013. V. 4. P. 650.
- Watrous A. J., Tandon N., Conner C. R., Pieters T., Ekstrom A. D. Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16 (3). P. 349–356.
- Wei H. L., An J., Zeng L. L., Shen H., Qiu S. J., Hu D. W. Altered functional connectivity among default, attention, and control networks in idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2015. V. 46. P. 118–125.
- Weinberger N.M., Gold P.E., Sternberg D.B. Epinephrine enables Pavlovian fear conditioning under anesthesia // *Science.* 1984. V. 223 (4636). P. 605–607.
- Weiser M., Baker H., Wessel T. C., Joh T.H. Axotomy-induced differential gene induction in neurons of the locus ceruleus and substantia nigra // *Mol. Brain Res.* 1993. V. 17. P. 319–327.
- Wenzel A., Grimm C., Marti A., Kueng-Hitz N., Hafezi F., Niemeyer G., Reme C.E. c-fos controls the “private pathway” of light-induced apoptosis of retinal photoreceptors // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 81–88.
- Wicker B., Michel F., Henaff M.A., Decety J. Brain regions involved in the perception of gaze: a PET study // *Neuroimage.* 1998. V. 8 (2). P. 221–227.
- Wilckens K.A., Woo S. G., Kirk A. R., Erickson K. I., Wheeler M. E. Role of sleep continuity and total sleep time in executive function across the adult lifespan // *Psychol. Aging.* 2014. V. 29 (3). P. 658–665.
- Webb B. Neural mechanisms for prediction: do insects have forward models? // *Trends in Neurosciences.* 2004. V.27 (5). P. 278–282.
- Wehr M., Laurent G. Odour encoding by temporal sequences of firing in oscillating neural assemblies // *Nature.* 1996. V. 384 (6605). P. 162–166.

-
- Weinberg R.A. The action of oncogenes in the cytoplasm and nucleus // *Science*. 1985. V. 230. P. 770–776.
- Wessberg J., Stambaugh C.R., Kralik J.D., Beck P.D., Laubach M., Chapin J.K., Kim J., Biggs S.J., Srinivasan M.A., Nicolelis M.A. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates // *Nature*. 2000. V. 408. P. 361–365.
- White J.D., Gall C.M. Differential regulation of neuropeptide and proto-oncogene mRNA content in the hippocampus following recurrent seizures // *Mol. Brain Res*. 1987. V. 3. P. 21–29.
- Wiedenmayer C.P., Barr G.A. Developmental changes in c-fos expression to an age-specific social stressor in infant rats // *Beh. Brain Res*. 2001. V. 126. P. 147–157.
- Wilhelm I., Prehn-Kristensen A., Born J. Sleep-dependent memory consolidation-what can be learnt from children? // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012. V. 36 (7). P. 1718–1728.
- Wilson F.A., Rolls E. T. The effects of stimulus novelty and familiarity on neuronal activity in the amygdala of monkeys performing recognition memory tasks // *Exp Brain Res*. 1993. V. 93. P. 367–382.
- Wilson M.A., McNaughton B. L. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space // *Science*. 1993. V. 261 (5124). P. 1055–1058.
- Wilson M.A., McNaughton B. L. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep // *Science*. 1994. V. 265 (5172). P. 676–679.
- Wirtshafter D., Stratford T.R., Shim I. Placement in a novel environment induces Fos-like immunoreactivity in supramammillary cells projecting to the hippocampus and midbrain // *Brain Res*. 1998. V. 789. P. 331–334.
- Wisden W., Errington M.L., Williams S., Dunnett S.B., Waters C., Hitchcock D., Evan G., Bliss T.V. P., Hunt S.P. Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord // *Neuron*. 1990. V. 4. P. 603–614.
- Wise S.P., Moody S.L., Blomstrom K.J., Mitz A.R. Changes in motor cortical activity during visuomotor adaptation // *Exp. Brain Res*. 1998. V. 121 (3). P. 285–299.
- Wong Y., Kwan H., MacKay W., Murphy J. Participation of precentral neurons in somatically and visually triggered movements in awake primates // *Brain Res*. 1982. V. 247. P. 49–56.
- Woollett K., Maguire E.A. Navigational expertise may compromise anterograde associative memory // *Neuropsychologia*. 2009. V. 47 (4). P. 1088–1095.
- Woollett K., Maguire E.A. Acquiring “the Knowledge” of London’s layout drives structural brain changes // *Curr. Biol*. 2011. V. 21 (24). P. 2109–2114.
- Worley P.F., Bhat R. V., Baraban J.M., Erickson C.A., McNaughton B.L., Barnes C.A. Thresholds for synaptic activation of transcription factors in hippocampus: correlation with long-term enhancement // *J. Neurosci*. 1993. V. 13. P. 4776–4786.

-
- Xiang J. Z., Brown M. W. Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in the regions of the anterior temporal lobe // *Neuropharmacology*. 1998. V. 37. P. 657–676.
- Xu T., Yu X., Perlik A. J., Tobin W. F., Zweig J. A., Tennant K., Jones T., Zuo Y. Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories // *Nature*. 2009. V. 462. P. 915–919.
- Yang G., Lai C. S., Cichon J., Ma L., Li W., Gan W. B. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning // *Science*. 2014. V. 344 (6188). P. 1173–1178.
- Yassin L., Benedetti B. L., Jouhanneau J. S., Wen J. A., Poulet J. F., Barth A. L. An embedded subnetwork of highly active neurons in the neocortex // *Neuron*. 2010. V. 68 (6). P. 1043–1050.
- Yu C., Fan D., Lopez A., Yin H. H. Dynamic changes in single unit activity and γ oscillations in a thalamocortical circuit during rapid instrumental learning // *PLoS One*. 2012. V. 7 (11). e50578.
- Yuan T. F., Liang Y. X., So K. F. Occurrence of new neurons in the piriform cortex // *Front Neuroanat*. 2015. V. 8. P. 167.
- Yuste R., Tank D. W. Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal // *Neuron*. 1996. V. 16 (4). P. 701–716.
- Zhang K., Ginzburg I., McNaughton B. L., Sejnowski T. J. Interpreting neuronal population activity by reconstruction: unified framework with application to hippocampal place cells // *J. Neurophysiol*. 1998. V. 79 (2). P. 1017–1044.
- Zhang Y.-Q., Ji Y.-P., Mei J. Behavioral training-induced c-Fos expression in the rat nucleus basalis of Meynert during aging // *Brain Research*. 2000. V. 879. P. 156–162.
- Zhou J., Jia C., Feng Q., Bao J., Luo M. Prospective coding of dorsal raphe reward signals by the orbitofrontal cortex // *J. Neurosci*. 2015. V. 35 (6). P. 2717–2730.
- Zhu X. O., Brown M. W. Changes in neuronal activity related to the repetition and relative familiarity of visual stimuli in rhinal and adjacent cortex of the anaesthetized rat // *Brain Res*. 1995. V. 689. P. 101–110.
- Zhu X. O., Brown M. W., Aggleton J. P. Neuronal signaling of information important to visual recognition memory in rat rhinal and neighbouring cortices // *Eur. J. Neurosci*. 1995a. V. 7. P. 753–765.
- Zhu X. O., Brown M. W., McCabe B. J., Aggleton J. P. Effects of the novelty or familiarity of visual stimuli on the expression of the immediate early gene c-fos in rat brain // *Neuroscience*. 1995b. V. 69. P. 821–829.
- Zhu X. O., McCabe B. J., Aggleton J. P., Brown M. W. Mapping visual recognition memory through expression of the immediate early gene c-fos // *NeuroReport*. 1996. V. 7. P. 1871–1875.

Ziv Y., Burns L. D., Cocker E. D., Hamel E. O., Ghosh K. K., Kitch L. J., El Gamal A., Schnitzer M. J. Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16 (3). P. 264–266.

Zoli M., Agnati L. F. Wiring and volume transmission in the central nervous system: the concept of closed and open synapses // *Prog. Neurobiol.* 1996. V. 49 (4). P. 363–380.

Научное издание

Серия «Перспективы психологии»

СВАРНИК ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА

АКТИВНОСТЬ МОЗГА

СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОНА И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОПЫТА

Редактор – *О. В. Шапошникова*

Оригинал-макет, обложка и верстка – *С. С. Фёдоров*

Лицензия ЛР № 03726 от 12.01.01

Издательство «Институт психологии РАН»

129366, Москва, ул. Ярославская, д. 13

Тел.: (495) 682-61-02. E-mail: vbelop@ipras.ru. www.ipras.ru

Сдано в набор 01.09.16. Подписано в печать 10.09.16

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная

Гарнитура ГТС СНАРГЕР. Уч-изд. л. 11,3; усл.-печ. л. 12

Тираж ??? экз. Заказ .