

УДК 604.032.26(06)

РОЛЬ ГИППОКАМПА В ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ: СИСТЕМНО-ДИНАМИЧЕСКИЙ ПОДХОД

© 2007 г. Игумен Феофан (В.И. Крюков)

*Свято-Данилов монастырь, Москва,
e-mail: kryukov@msdm.ru*

Поступила в редакцию 07.12.2007 г.

Принята в печать 12.03.2007 г.

Существует несколько попыток примирить ряд конкурирующих теорий о роли гиппокампа в долговременной памяти. Однако они не объясняют основополагающие эффекты этих теорий с единых позиций. Мы приводим критический обзор четырех основных теорий и с помощью математической модели внимания и памяти показываем, что только одна из них, основанная на компараторной функции гиппокампа, способна примирить эти теории, сохраняя вклад каждой из них, путем единообразного объяснения главных эффектов каждой из теорий. Ключевым при этом оказывается вопрос о наличии или отсутствии памяти в самом гиппокампе, без правильного решения которого примирение невозможно.

Ключевые слова: внимание, долговременная память, осцилляторная модель нейронной сети, компараторная функция гиппокампа, частотно-фазовая следящая система.

THE ROLE OF HIPPOCAMPUS IN LONG-TERM MEMORY: DYNAMIC SYSTEM APPROACH

Hegumen Theophan (Kryukov V.I.)

*St. Daniel Monastery, Moscow,
e-mail: kryukov@msdm.ru*

Several attempts have been made to reconcile a number of concurrent theories on the role of the hippocampus in long-term memory functions. Those attempts fail to explain the basic effects of the theories from the same standpoint. We are making a review of the four major theories and shall demonstrate, with the use of mathematical models of attention and memory, that only one of them is capable of reconciling them all by explaining the fundamental effects of each theory in a unified fashion without sacrificing their individual contributions. The key issue here is whether or not a memory trace is ever stored in the hippocampus itself, and there is no reconciliation unless the answer is in the negative.

Key words: long-term memory, oscillatory model of neural network, comparator function of hippocampus, phase-locked loop system.

В настоящее время существуют четыре главные теории, связывающие гиппокамп и память: “Теория когнитивной карты” [76], которая утверждает первичную роль гиппокампа в обработке и хранении пространственной информации; “Стандартная теория консолидации” [5], согласно которой гиппокамп не хранит долговременную память, но является промежуточным хранилищем декларативной памяти на время, необходимое для консолидации этой памяти; “Теория множественных следов” [70] считает, что гиппокамп – долго-

временное хранилище, но не всей декларативной памяти, а лишь ее части, неокортикального индекса или адреса, где хранится сама эта память; “Теория тета-регулируемого внимания” [94] постулирует, что основная функция гиппокампа – сличение (компарация) наличной и следовой информации и что не гиппокамп, а неокортекс есть место хранения всех видов памяти.

Существует несколько попыток “навести мосты” между некоторыми из этих теорий и построить единую теорию памяти и гиппокам-

па. Однако многолетние дискуссии о функции гиппокампа свидетельствуют о том, что каждая из гиппокампальных теорий согласно обзору [36] делает две ошибки: во-первых, исключает или игнорирует данные, ей противоречащие, и, во-вторых, изолирует гиппокамп из большой системы, частью которой он является, приписывая специальные функции каждой анатомической области мозга, несмотря на большое число имеющихся данных, свидетельствующих о том, что они – части единой функциональной системы. Поэтому на пути решения проблемы функции гиппокампа в памяти возникает тупик, отмеченный в обзоре [40] и который, мы считаем, не может быть преодолен путем дальнейшего накопления экспериментальных данных без их фундаментального анализа и, в частности, без математической нейронной модели внимания и памяти. Это подтверждается неизменностью позиций всех основных авторов указанных выше теорий, каждый из которых дает обзор обширных подтверждений именно своей теории [6, 66, 75, 94].

В настоящем критическом обзоре мы кратко фиксируем основные допущения, успехи и недостатки каждой из четырех теорий памяти и гиппокампа, приводим основополагающие эффекты каждой из теорий, которые будут учтены в общей теории, затем приводим модель, единообразно объясняющую их, и в конце заключаем, что только одна из рассмотренных теорий способна примирить все теории, так как только она позволяет построить нейронную модель внимания и памяти, объясняющую с единых позиций все важнейшие эффекты памяти и гиппокампа.

1. “ТЕОРИЯ КОГНИТИВНОЙ КАРТЫ”

Согласно этой теории “существует, по крайней мере, одна нейронная система, которая служит основой целостной модели окружающей среды. Она лежит в основе понятия абсолютного единого пространства, в котором двигается организм с его эгоцентрическими пространствами... Мы будем называть систему, отображающую это абсолютное пространство, когнитивной картой и идентифицировать ее с гиппокампом... Гиппокамп есть интеграл долговременного хранения локальной информации, что придает этой структуре центральную роль в механизмах памяти” [76, с. 1, 377]. Такая память называется “аллоцентрической”, т.е. не зависящей от точки зре-

ния испытуемого, в отличие от корковой “эгоцентрической” памяти [38].

Огромное число экспериментов было выполнено, основываясь на предсказаниях этой теории, и обширные работы по моделированию были проведены в попытках понять основные пространственные эффекты, связанные с этой теорией. Мы приведем лишь два из них.

1.1. Эффект клетки “места” [76]

Гиппокамп крыс содержит локально-специфические клетки, или клетки “места”, которые интенсивно срабатывают преимущественно тогда, когда крыса входит в некоторую ограниченную область пространства, называемую “полем клетки места”. Вне этого поля клетки “места” срабатывают редко. Наиболее существенные общие свойства этих клеток, подробно описанные в работе [2], следующие: *реконфигурация (remapping), стабильность, двойной код, дирекциональность, многомодальность*.

1.2. Эффект точки зрения [38]

Двусторонняя патология гиппокампа дает сильное ухудшение опознавания положения объектов, если тестирование производится не из начального положения пациента при обучении, а из другого положения со сдвинутой точкой зрения вследствие разрушения “аллоцентрической” памяти.

1.3. Критика

Данные, которые противоречат “Теории когнитивной карты”, довольно многочисленны (см., например [36]), но почти все они сводятся к тому, что активность гиппокампа отражает более общий тип обработки, чем обработка пространственной информации, например, запоминание и консолидацию эпизодической памяти, или представление и запоминание байндинг-кодов, что будет рассмотрено ниже. Отсутствие пространственной карты в гиппокампе утверждается в работе [57]. Согласно данным этой работы гиппокамп лишь временно участвует в формировании пространственной карты, локализованной в префронтальной и цингулярной коре.

2. “СТАНДАРТНАЯ ТЕОРИЯ КОНСОЛИДАЦИИ”

Основные допущения этой теории были сформулированы в следующем виде [5].

1. Критическое событие для формирования, хранения и считывания долговременной декларативной памяти есть взаимодействие между множественными, пространственно удаленными областями неокортекса и структурами средневисочной коры – medial temporal lobe (MTL), включающими в себя гиппокамп и близлежащие области.

2. Ключевое событие консолидации внутри неокортекса – это постепенный байндинг (т.е. процесс интеграции перцептуальных свойств в единое представление) множества пространственно распределенных корковых областей, которые совместно образуют представительство целого события. Постепенный байндинг – нейрофизиологический субстрат консолидации.

3. Обучение в MTL происходит быстро, но MTL имеет ограниченную емкость. Неокортекс обучается медленно (т.е. разрозненные области связываются вместе медленно), но имеет большую емкость. В обоих случаях обучение идет согласно простому хеббовскому правилу изменения силы синаптических связей.

4. Консолидация происходит тогда, когда нейронная активность в MTL коактивирует пространственно разнесенные области неокортекса. Эти области, первоначально слабо связанные, становятся более связанными при повторной активации посредством MTL и постепенно становятся независимыми от гиппокампа.

Из этих допущений следует, что гиппокамп вместе с прилегающими областями MTL вовлечен в формирование и воспроизведение долговременной памяти лишь временно, пока не завершится консолидация, и что гиппокамп не требуется для воспроизведения следов памяти отдаленного прошлого. Последнее было подтверждено в нескольких случаях пациентов с амнезией [7], но не всегда в опытах на крысах [17, 18, 88] и на здоровых людях (см. Раздел 3.1). “Стандартная теория консолидации” считает своей главной задачей объяснить следующее наиболее загадочное свойство памяти [87].

2.1. Эффект ретроградной амнезии (РА)

При повреждении гиппокампальной системы человека и связанных с ней неокортикальных структур вследствие травмы, хирургической операции, нейродегенерации или применения амнестических агентов утрачивается память на события, предшествовавшие повре-

ждению. При этом временной ход потери памяти имеет один из следующих типов.

Градиент РА возникает в значительном числе случаев РА и характеризуется тем, что больше утрачиваются следы, непосредственно предшествовавшие повреждению гиппокампа, чем более ранние следы [12, 30, 69, 87], причем для крыс – даже в случае полных перерезок гиппокампа [19, 97].

Обратный градиент РА возникает у пациентов с семантической деменцией и характеризуется тем, что недавняя персональная память сравнительно сохранна, в то время как более ранняя автобиографическая память утрачивается [42, 73].

Плоская РА возникает при сильных повреждениях гиппокампа, при которых неспособность пациентов воспроизвести информацию, полученную до повреждения, охватывает почти всю прошлую жизнь пациента [15, 16, 30]. Аналогичные результаты получены на крысах в работе [55].

2.2. Критика

“Стандартная теория консолидации” объясняет все эти случаи, кроме плоской РА, тем, что амнестический агент действовал на пациента до или после завершения консолидации следов, так что прерывание консолидации на разных фазах и создает различную степень повреждения памяти. Одна из трудностей такого объяснения состоит в том, что существование обширной РА, охватывающей иногда несколько десятилетий [12, 30], вынуждает считать, что физиологическая консолидация тоже должна продолжаться очень долго [42], что в свою очередь поднимает трудный вопрос о биологической целесообразности такой долговременной консолидации [70].

Другая проблема возникает при интерпретации плоской РА [30, 69], поскольку этот случай свидетельствует о том, что гиппокамп необходим все время, пока существуют следы памяти, в то время как “Стандартная теория консолидации” предсказывает, что гиппокамп вовлечен в консолидацию лишь ограниченное время, а случай плоской РА пытается объяснить возможными повреждениями либо парагиппокампа, либо других структур вне MTL. Однако тщательные исследования свидетельствуют против этой возможности [15, 16, 30]. Фактически случай плоской РА фальсифицирует “Стандартную теорию консолидации” [61].

Еще одна трудность состоит в том, что эта теория предсказывает при поражении гиппокампа эквивалентное поражение памяти событий и фактов, т. е. эпизодической и семантической памяти [54, 88], что находит подтверждение в некоторых данных, в то время как многие другие данные это не подтверждают (см. Раздел 3.2).

Наконец, самая серьезная трудность состоит в том, что во многих случаях временная динамика в гиппокампе и неокортексе, вопреки допущению 3 этой теории, имеет при обучении примерно одинаковый характер [20, 57, 100] и установление представительства обучающего события в неокортексе происходит быстро – в течение 0.5 с [62], а последующая консолидация следов – в течение нескольких часов или суток, как об этом свидетельствуют приведенные ниже данные.

2.3. Эффект консолидации

Он проявляется в следующих свойствах.

Интерференция. Память о недавно выученной информации разрушается при заучивании другой новой информации или применении электрического болевого раздражения и других амнестических агентов после начального обучения, но она становится более устойчивой к разрушению при увеличении времени до нового обучения или применения амнестического воздействия [59].

Избирательность. Клетки “места” (см. Раздел 1.1) в поле CA1 гиппокампа мутантных мышей, у которых удалены NMDA-рецепторы в поле CA3, имеют большие размеры “полей клетки места” в новой ситуации (у мутантов ухудшается пространственная избирательность) по сравнению с немутантным контролем, но имеют нормальные размеры “полей клетки места” в знакомой ситуации, причем нормализация наступает спустя 1 сут [72].

Постепенность. Большинство клеток “места” поля CA1 гиппокампа нормальных крыс при побежке по хорошо знакомому треку за пищевой приманкой давали разряды на положительном пике гиппокампального тета-ритма, но в течение последующего за этим периода быстрого сна их средняя фаза менялась почти на 180 град. по сравнению с фазой бодрствования. Если часть трека была знакомой, а часть новой, и крыса бегала по такому треку в течение 7 дней, то фаза активности в быстром сне убывала значительно боль-

ше по сравнению с бодрствованием и менялась постепенно от 0 до 180 град. [79].

Ассоциативность. При сочетании условного стимула (звука определенной частоты) с безусловным стимулом (электрическим болевым раздражением или раздражением базального ядра) условный рефлекс у морской свинки (частота дыхания или сердцебиения) без дополнительного обучения усиливается по амплитуде и по частотной избирательности в течение от 1 ч до 3 дней, в зависимости от величины частотной расстройки условного звукового сигнала по отношению к собственной (лучшей) частоте нейронов слуховой коры, причем собственная частота нейронов изменяется в сторону частоты условного стимула. Выработанный условный рефлекс сохраняется по крайней мере в течение 10 дней. Автор считает, что это – первое прямое наблюдение долговременной консолидации памяти [96].

3. “ТЕОРИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ СЛЕДОВ”

Основные допущения этой теории следующие [30, 70].

1. Всякая информация, которая входит во внимание и сознательно воспринимается, быстро и автоматически создает в гиппокампе распределенные байндинг-коды, которые используются в процессе интеграции свойств в коре.

2. Полный ансамбль этих байндинг-кодов вместе со следами, распределенными в ассоциативных областях, составляют след памяти специфических событий.

3. Байндинг-коды в гиппокампе служат указателями или индексами места нейронов в ассоциативной коре или являются кодами пространственного контекста событий.

4. Каждая реактивация памяти автоматически создает новые байндинг-коды в гиппокампе в новом нейронном и экспериментальном контексте.

5. Входная информация будет реактивирована и усилена при повторении либо потеряна, если повторение редкое. Чем старше память, тем больше кодов накапливается в гиппокампе и в ассоциативной коре и тем устойчивее они при повреждении.

Ниже отметим два характерных свойства этой теории.

3.1. Эффект независимости от давности

Величина fMRI-активации гиппокампа при его сканировании и одновременном вспоминании прошлых эпизодических и автобиографических событий здоровых людей в большинстве случаев не зависит от давности вспоминаемых событий, даже если они происходили 20–40 лет назад [32, 58, 67, 68, 71, 83]. Вместе с тем бывают случаи как уменьшения активации [35, 74, 77], так и увеличения PET-активации (позитронно эмиссионной томографии) [78], и даже известен случай, когда правый гиппокамп показывает уменьшение активности с возрастом памяти, а левый неизменно активен в течение всей жизни [52].

3.2. Эффект Э/С диссоциации

При повреждении гиппокампа человека поражается как эпизодическая (Э), так и семантическая (С) память [8, 9, 54]. Однако чаще и больше поражается эпизодическая память, например при двустороннем повреждении гиппокампа [63], а также у пациентов с болезнью Альцгеймера [14] и у здоровых людей при естественном старении [50]. Вместе с тем существуют данные, что иногда селективно поражается либо эпизодическая память [49, 60, 82, 92], либо (при поражении в левом полушарии) семантическая память [33].

3.3. Критика

Среди недостатков теории отметим прежде всего, что полные перерезки или деактивация гиппокампа, вопреки предсказанию теории, могут приводить к *градиенту РА* [19, 97]. Уже по этой причине эта теория, по мнению некоторых исследователей [61], должна быть отвергнута и, значит, должна быть отвергнута ее главная идея о постоянном хранении байндинг-кодов в гиппокампе. Об этом же, по-видимому, свидетельствует факт отсутствия корреляции объема гиппокампа и степени потерь памяти [44], хотя объем всей МТЛ дает такую корреляцию [31].

На втором месте стоит трудность объяснения диссоциации эпизодической и семантической памяти с помощью различной степени накопления соответствующих следов в гиппокампе: семантическая память в процессе консолидации должна стать независимой от гиппокампа [71] и в то же время она, как часто повторяющаяся, имеет в нем несравненно больше байндинг-кодов, чем эпизодическая память. Даже если допустить, что такое семан-

тическое насыщение каким-то образом отключает гиппокамп от неокортекса, все же остается неясным, каким образом чрезмерное накопление старых семантических следов в гиппокампе не срывает накопление и консолидацию новых, особенно эпизодических следов, поскольку, как показывают оценки [98, с. 645], емкость памяти гиппокампа, выраженная в количестве его пирамидных нейронов, весьма ограничена и перегрузка неизбежна.

На третьем месте стоит неспособность теории объяснить сосуществование сильной антероградной амнезии (АА) с кратковременной РА [43], а также экстенсивной РА и слабой АА [30].

“Теория множественных следов”, предположив существование постоянной памяти в гиппокампе, не только не разрешила основные проблемы “Стандартной теории консолидации”, но и усугубила их, добавив три необъясненных эффекта. Обе основные теории явно фальсифицированы, но пока не отвергаются за счет принятия либо дополнительных случайных (*ad hoc*) предположений, либо путем игнорирования противоречащих фактов, таких как эффект АА/РА-диссоциации. Мы считаем, что обе теории без отказа от предположения о памяти в гиппокампе примирить невозможно, их можно иногда одновременно отвергнуть, что уже сделали некоторые исследователи на основании своих результатов (см., например [25, 44]), хотя и работы по синтезу их идей продолжают [20, 64, 65 и др.].

4. “ТЕОРИЯ ТЕТА-РЕГУЛИРУЕМОГО ВНИМАНИЯ”

На основе анализа мультисенсорной информации морфологических подразделов гиппокампальной системы животных с помощью экстраклеточной регистрации О.С. Виноградова [94] пришла к следующим выводам, которые мы принимаем как основные положения или допущения “Теории тета-регулируемого внимания”.

1. Гиппокамп активно участвует в двух морфофункциональных круговых лимбических подсистемах: регуляторной с главенствующим полем САЗ и информационной с главенствующим полем СА1, которые совместно выполняют функции внимания и начальной стадии фиксации памятных следов.

2. При этом поле САЗ выполняет сравнительно простую компараторную функцию

сличения (match-mismatch) текущей и следовой информации, появляющейся соответственно на двух его входах – ретикуло-септальном и корковом, – и выдачи сигнала рассогласования состояний этих входов на подкорковые структуры, управляющие эраузalom (общим неспецифическим возбуждением мозга, приводящим его в активное состояние, оптимальное для ориентирования и обработки информации). При постоянных условиях окружающей среды поле СА3 поддерживает тормозный контроль ретикулярной формации.

3. В период рассогласования входов, когда этот тормозный контроль снимается, формируется сначала ориентировочный рефлекс, общее неспецифическое возбуждение с поведенческими проявлениями готовности внимания, затем селективное внимание и, наконец, осуществляется начальная фиксация памяти о текущем раздражителе в различных местах неокортекса.

4. Когда рассогласование двух входов исчезает, т.е. когда отсутствующий вначале корковый сигнал появляется на входе гиппокампа с некоторой задержкой относительно ретикуло-септального, высокий эраузал от ретикулярной формации снижается до фонового уровня, и вся система приходит в исходное состояние.

5. Всякий новый стимул, способный запустить септальную тета-ритмическую активность, вызывает тормозные реакции в большинстве пирамидных нейронов поля СА3 и тем самым снимает тормозный контроль с ретикулярной формации. Состояние новизны, соответствующее приходу тета-модулированного сигнала на ретикуло-септальный вход поля СА3, длится до тех пор, пока из коры не придет после соответствующей задержки сигнал, подтверждающий, что фиксация следов закончена.

6. Когда тета-ритм запущен стимулом, все другие сигналы, появляющиеся на его фоне, не могут переустановить (reset) текущий ритмический процесс и не получают доступа к механизму обработки в гиппокампе. Если известный стимул появляется спустя некоторое время, то начальный процесс с реакциями нейронов поля СА3, эраузalom и ориентировочным рефлексом может появиться снова. Однако он будет немедленно остановлен, потому что соответствующий корковый сигнал уже сформирован и быстро появится на входе системы.

7. Информационная подсистема на основе поля СА1 выполняет в состоянии новизны функцию интегратора и линии задержки, предотвращая преждевременную фиксацию следов от случайных, маловероятных и неинтересных сигналов. Отклики в выходных отделах этой подсистемы рассматриваются как окончательный сигнал для фиксации информации в соответствующих областях неокортекса.

Ниже приведены два характерных эффекта этой теории.

4.1. Эффект новизны

Нейроны поля СА3 гиппокампа отвечают практически на любой раздражитель длительными тоническими реакциями, если он является новым, при этом входной сигнал появляется вначале на ретикуло-септальном входе и лишь после некоторой задержки – на корковом входе, после чего этот сигнал теряет качество новизны. Реакции большинства пирамидных нейронов поля СА3 во время действия нового стимула тормозные, соответствующие по времени синхронному запуску тета-колебаний в медиальной септум [94]. В литературе описаны следующие аспекты этого эффекта.

Распределенность. Кроме гиппокампа чувствительные к новизне нейроны имеются в структурах лимбической системы и ассоциативной коры [34, 41, 99].

Колокализация. Области префронтальной и височной коры, чувствительные к новизне, предсказывают последующее запоминание соответствующих раздражителей, указывая на колокализацию новизны и памяти в этих корковых структурах [39].

Сепарабельность. Две крупномасштабные неперекрывающиеся и когерентно работающие нейронные сети активированы при обработке отдельно нового и соответственно знакомого стимула. Гиппокамп участвует в обеих как единственная их общая часть [34].

4.2. Эффект привыкания

При повторении новых раздражителей пирамидные нейроны поля СА3 постепенно привыкают к ним, ослабляя тормозные реакции и восстанавливая начальную высокую фоновую активность. Целостность обоих входов в гиппокамп (коркового и ретикуло-септального) необходима для постепенного привыкания сенсорных ответов. При повторном примене-

нии раздражителя или при стимуляции зубчатой фации происходит устойчивая (до 12 ч и более) долговременная потенция (ДП) ответов пирамидных нейронов в некоторой зоне поля СА3, которая блокирует реакции нейронов на новизну. За пределами этой зоны сохраняется нормальная реактивность к сенсорным сигналам [1, 94].

Восстановление. Угасшие реакции восстанавливаются при любых изменениях параметров сигнала либо при стимуляции ретикулярной формации [1, 94].

Колокализация. Кроме гиппокампа привыкание происходит в тех же областях мозга, где идут реакции на новизну и процессы запоминания [29, 99].

Десинхронизация. Успешное запоминание при обучении сопровождается начальным повышением гамма-синхронизации с последующей десинхронизацией между гиппокампом и энторинальной корой [28]. Аналогичное усиление синхронизации в неокортексе, а затем активной десинхронизации в диапазоне гамма-ритма при опознании объекта зафиксировано в работе [81], а в диапазоне тета-ритма для более сложной задачи опознания – в работе [80].

4.3. Критика

Основное возражение против утверждения, что гиппокамп не является хранилищем памятных следов и, значит, против “Теории тета-регулируемого внимания”, состоит в том, что должно быть предложено объяснение, почему гиппокамп критически важен для считывания, если следы всегда накапливаются вне гиппокампа [69]. Ответ дается в конце Раздела 6.5.

Другое возражение, состоящее в том, что полимодальность, или неспецифичность компаратора, локализованного в поле СА3 гиппокампа, представляет трудность в решении вопроса о том, является ли данная входная специфическая информация новой или не является [51]. Ответ дается в конце Раздела 6.3.

Еще одна трудность состоит в том, что автор “Теории тета-регулируемого внимания” в свое время поддержал осцилляторную модель детекции новизны [10] как соавтор статьи, в которой предполагается, что гиппокамп есть хранилище временной памяти. Мы не можем объяснить это несоответствие между теорией и моделью. Мы также не можем использовать эту модель или какую-либо другую из существующих осцилляторных моделей (например [11]) для единообразного объяснения эффекта

новизны и других эффектов памяти, так как все они предполагают, что память локализована в гиппокампе, или используют хеббовскую гипотезу обучения, или то и другое вместе.

Однако самая большая проблема “Теории тета-регулируемого внимания” состоит в том, как на ее основе можно было бы объяснить основные эффекты долговременной памяти, описанные в Разделах 1–4. Без этого компараторная функция гиппокампа в долговременной памяти остается одной из многочисленных, ни к чему не обязывающих гипотез. Краткий ответ дается в Разделе 5, а более полный – в Разделе 6 и в работе [2].

5. ВНИМАНИЕ КАК ОСНОВА ДЛЯ ПРИМИРЕНИЯ КОНКУРИРУЮЩИХ ТЕОРИЙ ПАМЯТИ

Как возможно такое примирение с помощью “Теории тета-регулируемого внимания”, постулаты которой ничего не говорят о конкретных механизмах долговременной памяти? Ответ на этот вопрос не простой и в полном объеме требует детального модельного объяснения описанных выше эффектов, поэтому ниже мы приведем вначале краткое, качественное объяснение, а позднее подтвердим более детальными объяснениями. Прежде всего напомним, что общей для трех теорий является идея клеточной интеграции, или “гипотеза синаптического байндинга” [65]. Вместо нее “Теория тета-регулируемого внимания” предлагает “гипотезу внимания” на основе тета-синхронизации всех корковых мест хранения информации от одного глобального септального пейсмекера. Последний, объединяя синхронизацией пространственно-распределенные осцилляторы в функциональные группы и конфигурации, создает условия, необходимые для запоминания этих групп и последующего воспроизведения этих конфигураций. Это может быть достигнуто с помощью дополнительного предположения (названного в работе [45] “гипотезой изолабельности”) о том, что разные собственные частоты корковых осцилляторов, объединенных в такую функциональную группу, постепенно выравниваются и сохраняются неизменными, даже если их колебания угасают или сохраняются лишь на подпороговом уровне. Благодаря этому они после реактивации способны восстановить первоначальные конфигурации. Динамический процесс “затягивания” частоты (нелинейный эффект

синхронизации осцилляторов с разными собственными частотами на общую для них частоту) напоминает постепенный байндинг “Стандартной теории консолидации”, а постепенное выравнивание и фиксация этих частот напоминает консолидацию [96]. При этом “Теория тета-регулируемого внимания” в отличие от синаптического байндинга, постулированного в “Стандартной теории консолидации”, использует гиппокамп лишь для быстрой синхронизации и рекрутирования новых корковых осцилляторов, но не для временного хранения специфической информации. Поэтому “Теория тета-регулируемого внимания” способна без трудностей, по-новому объяснить эффекты “Стандартной теории консолидации”.

С другой стороны, способность “Теории тета-регулируемого внимания” объяснить эффекты “Теории множественных следов” основывается на том, что обе теории применяют предположение о множественности следов в неокортексе и обе используют гиппокамп для записи и воспроизведения этих следов независимо от их давности или возраста, но первая в отличие от второй полагает, что в гиппокампе не хранятся байндинг-коды, а формируются в системе всякий раз заново на основе автоматического регулирования частоты тета-ритма. Поэтому “Теория тета-регулируемого внимания” способна не только объяснить все эффекты “Теории множественных следов”, включая различные виды амнезии как специальные случаи десинхронизации и разрушения байндинг-кодов, но и устранить недостатки, отмеченные в Разделе 3.3.

Наконец, “Теория тета-регулируемого внимания” имеет особенную связь с “Теорией когнитивной карты”, состоящую в том, что в обеих теориях используется общая идея об особой роли пространственной информации, отраженной в названии “Нейролокатор”. Эта связь состоит конкретно в том, что, во-первых, поле СА3 гиппокампа, как будет объяснено в Разделе 6, – это линейка параллельных, почти независимых кросскорреляторов двух основных входов в гиппокамп, пространственного и непространственного. Во-вторых, пространственная информация более тесно связана с тета-ритмической активностью септального осциллятора, а непространственная информация более тесно связана с гамма-ритмической корковой активностью. Поэтому “Теория тета-регулируемого внимания”, объединяя синхронизацию и кросскорреляцию,

способна объяснить не только характерные эффекты “Теории когнитивной карты”, но и все данные, которые считаются ей противоречащими, например такие, как многомодальность, зависимость полей клеток места от непространственной информации и др.

Таким образом, “Теория тета-регулируемого внимания” способна посредством общего механизма внимания и синхронизации примирить в принципе все основные существующие теории долговременной памяти. Правда, для этого предстоит большой труд детального модельного объяснения как ее собственных, так и всех остальных описанных выше эффектов.

6. “НЕЙРОЛОКАТОР” – УНИФИЦИРУЮЩАЯ МОДЕЛЬ ВНИМАНИЯ И ПАМЯТИ

6.1. Допущения модели “Нейролокатор”

Они в основном повторяют допущения нашей более ранней модели [3, 45, 46] и приведены здесь для удобства ссылок при последующем объяснении эффектов памяти.

1. Системная модель “Нейролокатор” включает в себя шесть главных подсистем (см. работу [3], рис. 5, А). Каждая подсистема является небольшой модификацией базовой нейронной модели, описанной в работах [3, 45, 46]. Среди подсистем наиболее важным является осциллятор тета-ритма, или центральный пейсмекер, который мы, следуя работам [93, 95], локализуем в медиальной септуме.

2. Все корковые осцилляторы помимо неспецифических входов от ретикулярной формации (РФ) имеют сенсорные входы определенной модальности, являясь, таким образом, анализаторами свойств стимула (формы, цвета, яркости и т. п.). Их собственные или резонансные частоты распределены равномерно в тета-гамма-частотном диапазоне, причем неспецифические входы от РФ в отсутствие специфических входов не вызывают колебаний, но лишь способствуют появлению этих колебаний, если соответствующие стимулы обеспечивают достаточный эраузал.

3. Фазовый детектор поля СА3 есть многосекционный детектор совпадений двух главных входов – септального и неокортикального. Их максимальное совместное действие на поле СА3 обозначим через коэффициент А, выражающий силу корреляционной связи этих входов, зависимость которой от сдвига во времени τ этих входов обозначим через $g(\tau)$.

4. Низкочастотный фильтр РФ характеризуется функцией передачи первого порядка $F(p) = K/(1 + Tp)$, где K – константа, p – комплексный параметр, T – постоянная времени, составляющая несколько сотен миллисекунд – в соответствии с объяснением инерционности, данным в работе [3].

5. Главное предположение модели состоит в том, что внимание может быть описано как глобальное, внезапно возникающее свойство системы при некотором значении эраузала (блок-схема которой представлена в работе [3], рис. 5, Б), и это свойство соответствует частотно-фазовой синхронизации некоторого подмножества корковых осцилляторов на частоте септального осциллятора.

6. Когда число синхронизованных корковых осцилляторов в ансамбле любой модальности превысит критическое значение, оптимальные лабильности этих осцилляторов уравниваются, т.е. те осцилляторы, которые усваивают общий ритм, постепенно в течение некоторого времени (часы, сутки) меняют собственную частоту, реализуя изолабильное (пространственно-временное) кодирование информации. Память о стимуле, вызвавшем такую синхронизацию, стирается, если осцилляторы вскоре после этого вовлекаются в другие ансамбли, не успевая погасить эти колебания для перехода в долговременную память.

6.2. Основные свойства модели “Нейролокатор”

В работе [45] было показано, что модель “Нейролокатор” описывается следующей системой интегро-дифференциальных уравнений:

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = \Lambda_{0i} - \left[\sum_{j=1}^n A_{0j} g_j(\varphi_j) + N_j(t) \right] F(p), \quad (1)$$

$$(i = 1, \dots, n),$$

где φ_i – средняя разность фаз колебаний септального и i -той группы корковых осцилляторов; Λ_{0i} – их средняя частотная расстройка; A_{0i} – их вес (значимость); $g_i(\varphi_i)$ – нелинейная функция фазового дискриминатора, выражающая кросскорреляцию двух его основных входов; $N_i(t)$ – “белый” шум i -той ламеллы; n – общее число ламелл; $F(p)$ – передаточная функция низкочастотного фильтра РФ. Операторное умножение на $F(p)$ в правой части уравнения (1) означают операцию свертки с

функцией $f(t)$, для которой $F(p)$ является изображением Лапласа, а коэффициенты A_{0i}

$$\text{и } A \text{ связаны соотношением } A = \sum_{j=1}^n A_{0j}.$$

Эта система используется для объяснения всех описанных в статье эффектов, однако мы начнем ее применение с простого частного случая, а именно без учета ламеллярности гиппокампа ($n = 1$), без шумов ($N_i(t) = 0$) и без фильтра ($F(p) = K$), когда она редуцируется к одному нелинейному обыкновенному дифференциальному уравнению, хорошо известному в теории связи [4]

$$\frac{d\varphi}{dt} = \Lambda_0 - AKg(\varphi), \quad (2)$$

где параметр AK пропорционален эраузалу, а $g(\varphi)$ – нормированная взаимная кросскорреляция двух основных входов в гиппокамп и благодаря стохастичности входных импульсов не обязательно синусоидальная, а скорее S -образная функция, причем $g_{\min} > 0$ соответствует отсутствию взаимной зависимости двух входных импульсных потоков. Если для простоты предположить, что $g(\varphi) > 0$, то для захвата внимания данным раздражителем необходимо выполнение неравенства

$$\frac{1}{g_{\max}} < \frac{AK}{\Lambda_0} < \frac{1}{g_{\min}}, \quad (3)$$

которое соответствует приведенному ниже свойству 1 модели “Нейролокатор”. Другие свойства этой модели примерно соответствуют известным свойствам стандартной частотно-фазовой следящей системы [4] и, кроме свойства 8, взяты из работы [3] без изменений, для удобства ссылок при объяснении эффектов внимания и памяти.

1. Внимание невозможно как при низком эраузале ($AK/\Lambda_0 < 1/g_{\max}$), так и при слишком высоком эраузале ($AK/\Lambda_0 > 1/g_{\min}$).

2. Внимание возникает скачкообразно при возрастании эраузала ($AK/\Lambda_0 > 1/g_{\max}$) и проявляется как “выбор” одного из множества внешних или внутренних (из памяти) сигналов того сигнала, который в данный момент и “захватывает” управление “Нейролокатора”.

3. Внимание контролируется изменением расстройки (Λ_0) как автоматически, так и эмоциональным возбуждением или волевым усилием. Существует режим, при котором i -тая ламелла функционально отключается от си-

стемы, например автоматически при высоком $A_0; K$.

4. Внимание унитарно, но при сравнительно невысоком эраузале AK оно делимо: система способна следить по частоте и фазе одновременно сразу за 4–7 первоначально независимыми корковыми осцилляторами, которые совместно управляют септальным осциллятором.

5. Внимание транзитивно (нестационарный процесс), т.е. срыв внимания может быть внезапным (в результате действия шумов или при синхронизации от другой группы корковых осцилляторов) или постепенным (в результате постепенного изменения параметров модели, например в привыкании, см. ниже).

6. “Сопряженное” торможение всех стимулов, не попавших в фокус внимания, осуществляется двумя механизмами: во-первых, за счет десинхронизации, во-вторых, за счет уменьшения эраузала, который согласно допущению 2 Раздела 3.1 эффективен лишь для сигналов, попавших в фокус внимания.

7. Внимание возможно не только при одинаковых частотах септального и коркового осцилляторов (синхронизация 1:1), но и при различающихся частотах (синхронизация типа $p:q$), правда, менее устойчивое к действию внешних возмущений и шумов.

8. Произвольное внимание устанавливается в течение нескольких периодов тета-ритма в две стадии: на первой стадии происходит “захват” (постепенная синхронизация) по частоте, а на второй – “захват” по фазе. Произвольное же внимание практически мгновенно, потому что септальный осциллятор, запущенный новым стимулом, способен ударно синхронизовать (reset – переустановить начальную фазу) корковые осцилляторы представительства стимула [91].

6.3. ЭФФЕКТЫ НОВИЗНЫ И ПРИВЫКАНИЯ

Необходимым условием захвата внимания является выполнение неравенства (3), в котором в соответствии с допущениями 1, 4, 7 Раздела 4 положим

$$A = (A_1 + A_2)A_3. \quad (4)$$

где A_1 соответствует воздействию выхода информационной подсистемы на регуляторную подсистему, A_2 – воздействие неокортекса на регуляторную подсистему, A_3 учитыва-

ет действие долговременной потенциации (ДП) в петле регулирования (см. ниже). В начальный момент после появления нового раздражителя $A_1 = A_2 = 0$, а затем A_1 возрастает до тех пор, пока AK не превысит нижний порог синхронизации в соответствии с левым неравенством (3). Затем начинает довольно быстро возрастать A_2 при повторении нового раздражителя – вследствие частотно-фазовой синхронизации корковых осцилляторов – до тех пор, пока не будет достигнут верхний предел синхронизации, указанный в правой части неравенства (3). После этого начальный этап фиксации информации заканчивается десинхронизацией между гиппокампом и неокортексом, внимание и тета-ритм согласно свойству 1 Раздела 6.2 срываются, и система ожидает прихода сигналов новых раздражителей в полном соответствии со свойством 5 Раздела 6.2. Если после этого на входе сенсорной системы появляется тот же или уже знакомый раздражитель, то благодаря высокому значению A_2 система быстро достигает верхнего порогового уровня и, после генерации краткой (фазической) реакции, приходит в исходное состояние ожидания нового раздражителя. Если на вход приходит новый раздражитель, то весь описанный выше процесс повторяется, сопровождаемый длительными (тоническими) реакциями как в самом гиппокампе, так и в неокортексе. Взаимные помехи от различных раздражителей устраняются согласно системе (1) тем, что их сигналы приходят в гиппокамп различными параллельными путями в различные ламеллы, причем долговременная потенция (ДП) в зоне каждой ламеллы, учтенная множителем A_3 в выражении (4), блокирует реакции поля $CA3$ на сенсорные раздражители [1, 94] и тем увеличивается надежность отключения ламеллы, если она соответствует уже знакомому раздражителю, предотвращая наложение новых следов на старые. Это соответствует тому, что потенция коркового входа эквивалентна знакомости стимула [94].

Наблюдаемая при успешном обучении синхронизация и последующая десинхронизация между энторинальной корой и гиппокампом [28], а также аналогичные этому явления синхронизации и десинхронизации в диапазоне гамма- и тета-ритмов [80, 81] есть динамическое проявление эффектов новизны и привыкания. Одновременная синхронизация в диапазоне тета- и гамма-ритмов следует из свойства 7 Раздела 6.2 и согласуется с предсказанием

работы [27] о том, что такая одновременная синхронизация разных ритмов является важной компонентой механизма формирования декларативной памяти.

Легко проверить, что приведенный выше механизм способен объяснить все свойства эффектов новизны и привыкания. Так, *свойство восстановления* объясняется тем, что при изменении свойств или параметров сигнала меняется представляющая этот сигнал система корковых осцилляторов, так что *восстановление* означает не возобновление прежней угасшей реакции, а новую тоническую реакцию, фактически соответствующую новому сигналу и активации новой ламеллы. Почти очевидные свойства *распределенности, колокализации и сепарабельности* совместно свидетельствуют о том, что памятные следы формируются и фиксируются вне гиппокампа, а гиппокамп обеспечивает интеграцию этих следов в единую крупномасштабную когерентно-работающую нейронную сеть [34], и затем сам от нее быстро отключается [99].

Заметим, что ДП в приведенном выше объяснении не является нейронным субстратом памяти, но играет в соответствии со свойством 3 Раздела 6.2 вспомогательную роль отключения отдельных ламелл гиппокампа от неокортекса на время (минуты, часы), пока неокортикальная кратковременная память (синхронные колебания изолабельных осцилляторов) не перейдет в долговременную, неактивную стабильную форму “угасших” осцилляторов. Новый сигнал поступает в область другой ламеллы гиппокампа, не дожидаясь, пока исчезнет ДП уже использованной ламеллы. Таким способом без потери информации решается проблема защиты от *интерференции* и наложения старых и новых следов, катастрофически неразрешимая в коннекционистских моделях, в которых ДП используется для записи специфической информации. По этой же причине неспецифичности ДП в модели “Нейролокатор” нет проблем, возникающих из-за 5-дневного времени жизни синаптических NMDA-рецепторов и вынуждающих теоретиков памяти использовать постоянную компенсаторную рециркуляцию информации из неокортекса в гиппокамп и обратно [84, 98].

Наконец, заметим, что описанное выше системное решение детекции новизны хорошо согласуется с новыми данными, подтверждающими критическую важность поля СА3 гиппокампа для новизны [48], и не требует, чтобы компаратор был модально-специфическим

или хранил какие-либо памятные следы. Более того, его полимодальность и отсутствие в нем памяти позволяют решить проблему детекции новизны сразу для всех модальностей. Этим мы даем ответ на “трудный” вопрос о специфичности [51], поставленный в разделе 4.3.

6.4. Эффект консолидации

Объяснение свойства *интерференции* было приведено выше, и теперь мы приведем объяснение свойства *ассоциативности* как зависимого от времени усиления следов памяти в отсутствие дополнительного обучения. Допустим, в неравенстве (3) параметр K уменьшился и стал равным $K' < K$, например, вследствие уменьшения эраузала, во время отдыха или сна. Тогда при частичном напоминании одной из ранее запомненных конфигураций прежние условие отключения гиппокампа от неокортекса $AK'/\Lambda_0 > 1/g_{\min}$ уже не выполняется, и система оказывается в условиях возобновления синхронизации, поэтому за счет синхронизации корковых осцилляторов и рекрутирования новых осцилляторов параметр A возрастает до A' , при котором начинает выполняться неравенство $A'K'/\Lambda_0 > 1/g_{\min}$, после чего наступает привыкание и гиппокамп отключается от неокортекса. В результате без всякого дополнительного обучения след усиливается как по амплитуде ($A' > A$), так и по частотной избирательности, поскольку последняя, в результате синхронизации и уравнивания собственных частот осцилляторов (см. допущение б раздела 6.1), и есть причина возрастания амплитуды A' . Время, требующееся для такого возрастания, увеличивается по сравнению со временем первоначального обучения примерно в K/K' раз, так что для консолидации может потребоваться несколько часов или суток, но во всяком случае – не десятилетий, как в “Стандартной теории консолидации” (см. Раздел 2.2).

6.5. Эффект Э/С диссоциации

Большее поражение эпизодической, чем семантической, памяти при повреждении гиппокампа объясняется тем, что в соответствии со свойством 8 Раздела 6.2 для ее записи и воспроизведения необходимы две стадии обработки, в то время как для записи и считывания менее структурированной семантической памяти во многих случаях достаточно лишь первой стадии. Поскольку первая стадия в редуцированном виде возможна без гиппокампа, то наша модель объясняет этим случай селектив-

ного поражения эпизодической памяти при сохранении семантической, в то время как селективное поражение семантической памяти при сохраненной эпизодической в нашей модели невозможно, за исключением случая значительного поражения доминантного левого полушария коры (где, как известно, больше поражается семантическая память, в то время как при поражении недоминантного правого полушария больше страдает эпизодическая память [43]). Отсюда очевидно, что гиппокамп критически важен для записи и считывания главным образом эпизодической памяти, но не для хранения обоих видов информации.

6.6. Эффект РА

Градиент РА объясняется постепенным увеличением параметра A при увеличении возраста памяти, поскольку каждое воспроизведение достаточно сильного следа сопровождается “затягиванием” (рекрутированием) “чужих” осцилляторов на частоту этого следа, в то время как *обратный градиент РА* возникает в результате “затягивания” “своих” на частоту “чужого”, более сильного или более часто воспроизводящегося следа. В отличие от “Теории множественных следов” *градиент РА* возможен при полном поражении гиппокампа, поскольку частотная синхронизация и “затягивание” в этом случае все равно инициируются септальным осциллятором, а *плоская РА*, наоборот, может возникнуть при сохранном гиппокампе, но при разрушении путей и структур, обеспечивающих синхронизацию.

6.7. Эффект независимости от давности

Объясняется он тем, что время активации старых следов при воспоминании согласно системе (1) и свойству 5 Раздела 6.2 есть величина случайная, зависящая от шума $N(t)$ и от параметра AK/Λ_0 , который согласно Разделу 6.6 может зависеть от возраста. Однако аналитические и вычислительные расчеты этого времени (приведенные в работе [46], фиг. 9.3, с. 319) показывают, что его зависимость от этого параметра имеет плато и, следовательно, в некоторой области этого параметра не зависит от возраста, несмотря на то что параметр A может заметно зависеть от возраста памяти. Вне области плато возможно возрастание или убывание времени активации старых следов и, следовательно, уровня активации fMRI – в зависимости от эраузала, от начальных условий и принятой методологии регистрации.

Более подробное объяснение всех эффектов, в том числе обоих характеристических эффектов “Теории когнитивной карты” приведено в работе [2].

7. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСКАЗАНИЯ МОДЕЛИ И ИХ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

1. Пространственную информацию можно рассматривать как более первичную среди других типов информации об объекте не только у крысы, но и у человека, в том смысле, что выходные отделы дорзального тракта (“Где?”) работают на частоте тета-ритма системы внимания и имеют больший вес даже в случае непространственных проблем, в то время как вентральный тракт (“Что?”) использует главным образом частоты гамма-диапазона, которые могут иметь меньшее влияние на управление вниманием. Но “аллоцентрическое” представление объектов возможно только при взаимодействии этих двух каналов в гиппокампе. Это предсказание согласуется с новыми данными [24, 47].

2. Пространственная и непространственная информация встречается в гиппокампе вдоль его продольной оси, а результат взаимодействия фиксируется в форме кросскорреляций соответствующих импульсных потоков и оба типа информации совместно управляют частотой септального тета-ритма. Однако фактическое взаимодействие этих двух типов информации не локализовано в гиппокампе, но распределено по всем основным структурам мозга, синхронизирующимся на частотах тета- и гамма-ритмов, и поэтому оно возможно при полных перерезках гиппокампа. Это предсказание в значительной степени согласуется с данными [53, 85].

3. Кроме синаптической модификации неокортекс имеет другой, ансамблевый тип пластичности, который мы ранее назвали “постулатом изолабильности” [45] и предсказали на его основе новую схему обучения, которая потенциально способна обеспечить неограниченную емкость долговременной памяти. Подобный новый тип корковой пластичности, названный “cortical map plasticity”, был недавно обнаружен в экспериментах на соматосенсорной коре [26] и в особенности на слуховой коре [96], где было показано, что он имеет все атрибуты ассоциативной памяти, включая консолидацию и когнитивно-поведенческие корреляты. Поэтому он может служить нейробиологическим субстратом для долговременной

памяти, свободной от хорошо известных ограничений синаптической пластичности, хотя и тесно с ней связан. Это предсказание согласуется с результатами работы [13].

4. Не существует четкой демаркационной линии между гиппокампальной обработкой эпизодической и семантической информации в том смысле, что гиппокамп требуется как для эпизодической, так и для семантической памяти. Их различие в степени его участия в процессе синхронизации (от полного неучастия при воспроизведении хорошо выученной семантической информации через частичное участие при “захвате” по частоте до полного участия при “захвате” по фазе), а также в степени латерализации областей неокортекса, нормально работающих при различных уровнях эраузола. Это предсказание согласуется с результатами работ [37, 86].

5. Гиппокамп участвует в двух различных функциональных системах и выполняет различающиеся, но согласованные между собою функции, обеспечивающие нормальную работу внимания и фиксации следов памяти в неокортексе. Однако он не является ни долговременным, ни промежуточным, ни кратковременным хранилищем памятных следов эпизодов или их контекста, но критически важной структурой для организации селективного восприятия, для подавления мешающей информации, для привыкания к неизменным сигналам, для детекции новых и значительных изменений, которые должны быть записаны в памяти, и для воспроизведения ассоциативной информации, особенно памяти временных последовательностей эпизодов. Это предсказание, сформулированное в работе [94], полностью реализовано в модели “Нейролокатор” и экспериментально подтверждено в самом главном пункте: поле СА3 гиппокампа критически необходимо для детекции новизны [48].

6. Долговременная память на период порядка времени жизни организма есть коллективное свойство нервной сети, заключающееся в способности возобновлять прежние пространственно-временные конфигурации при частичном повторении прежних условий. Устойчивость памяти к различным внешним воздействиям складывается из двух стадий консолидации: на первой происходит *стабилизация*, или переход неокортикальных осцилляторов в арестивное состояние, устойчивое к интерференции; на второй реализуется постепенное *ассоциативное* усиление синхронности этих осцилляторов путем реактивации недавно об-

разованных памятных следов во время отдыха или сна без дополнительного обучения. Длительное сохранение памятных следов в нашей модели обеспечивается тем, что функциональный элемент неокортекса – это не одиночный нейрон, а небольшая группа локально связанных нейронов (микркололонка), которая может произвести кооперативный эффект локального стационарного возбуждения (эффект “сохранения пятна”) и тем самым увеличить на несколько порядков время жизни локальных памятных следов. Кодирование объектов системой активных локальных пятен посредством комбинации колонок свойств было недавно обнаружено в зрительной системе [90] и является экспериментальным подтверждением как эффекта “сохранения пятна” [3], так и изолабильного кодирования информации [45]. Что касается роли гиппокампальной долговременной потенциации (ДП), то она, как и предсказано в обзоре [56], может выполнять неспецифическую вспомогательную функцию, обеспечивая в нашей модели защиту от наложения новых следов на старые.

8. ДИСКУССИЯ

Одним из основных вопросов теории долговременной памяти, который, однако, редко обсуждается в литературе, является вопрос о том, как оказывается возможным, что несмотря на краткое время жизни индивидуальных компонент клеточного материала, в котором регистрируются памятные следы, энграмма иногда сохраняется на всю жизнь. Это – вопрос “выживания”. Второй, тесно связанный с этим вопрос о том, как памятные следы сохраняются в течение периодов времени, когда они никак не проявляются. Это – вопрос “бездействия”. Оба вопроса в приведенной форме сформулированы в работе [22, с. 190], и приведенные там далеко не очевидные ответы мы дадим в конце этого раздела после обсуждения более простого вопроса о том, что является элементарным функциональным элементом памяти и какова при этом роль гиппокампальной ДП.

Большинство нейрофизиологов и нейропсихологов полагают, что гиппокампальная ДП есть базовый механизм обучения и памяти. Но они обычно не учитывают, что нет доказательств того, что изменения ДП кодируют саму память и что ДП быстро затухает благодаря дестабилизирующим процессам, таким как метаболический обмен (*metabolic turnover*) синаптических рецепторов, в результате чего,

как говорят, синапсы “разбираются”. Одним из достоинств “Стандартной теории консолидации” является то, что с ее помощью попытались решить вопрос “выживания” и описали два системных процесса, с помощью которых предлагается преодолеть кратковременное существование протеинов на уровне синапс – нейронная сеть. Основная идея в том, что несмотря на короткое время жизни гиппокампальной ДП, она нужна лишь в течение ограниченного времени, позволяющего завершить более медленный процесс неокортикальной консолидации путем переноса выученной информации из гиппокампа в неокортекс. Однако неокортикальные следы тоже подвержены действию указанных молекулярных “разборок” и замен, так что, как отмечено в работе [23], многие синапсы, которые были модифицированы в процессе первоначальной консолидации, вряд ли доживут до процесса считывания информации спустя месяцы или годы. Существует три главных предложения, как это преодолеть.

В первом предлагается возвращать реактивированные корковые следы обратно в гиппокамп для дальнейшей ассоциации их с начальным гиппокампальным следом [21] для так называемого синаптического возвратного подкрепления следов [98], т.е. увеличения веса тех же самых синапсов, которые были вовлечены в формирование основных памятных следов. Однако это предложение, по-видимому, вовлекает другую, не менее трудную, еще не решенную проблему о так называемой временной метке [89], необходимой, чтобы обеспечить правильную реактивацию тех же самых синапсов, которые участвовали в корковой консолидации уже после возвращения информации обратно в гиппокамп.

Второе, более реалистическое предложение фактически содержится в допущениях “Теории множественных следов”, согласно которым для увеличения силы следа нет необходимости передавать специфическую информацию из гиппокампа в неокортекс и обратно, но достаточно лишь умножить число памятных следов в неокортексе в каждом цикле воспроизведения, или считывания, информации. Но и это предложение справедливо критикуется за то, что малая гиппокампальная память не способна без насыщения, т.е. без потери информации сохранять коды корковых мест, где хранятся эти множественные следы [98]. Кроме того, оно имеет другие недостатки, описанные в Разделе 3.3.

Третье предложение, наиболее радикальное из всех, кажется свободным от недостатков двух предыдущих, но в то же время его труднее всего принять, особенно зарубежным ученым, поскольку оно противоречит “духу времени” (zeitgeist). Памятные следы согласно этому предложению кодируются не изменениями гиппокампальной ДП, но пространственно-временными конфигурациями активности нейронных популяций в неокортексе. Другими словами, элементарной функциональной единицей является не синапс и даже не нейрон, а некоторая сравнительно небольшая группа локально связанных нейронов, например микролонка. Памятные следы все еще могут вовлекать синаптическую пластичность, но их синапсы не обязательно те же самые, которые были в первоначальных следах, и они могут теперь претерпевать деградацию: “То, что сохраняется в течение большого времени, уже не является актуальным внутренним представлением, но скорее способностью регенерировать следы. Информация накапливается в изменении клеточного материала в сети, которое способно отразить это специфическое представление. Чтобы воспроизвести следы, требуется определенное напоминание, или ключ (cue), чтобы активировать сеть и генерировать *зано-во* соответствующие конфигурации нейронной активности. Другими словами, памятные следы не сохраняются как таковые, но реконструируются; то, что сохраняется после обучения, – это изменения в системе, которые ведут к такой, а не другой реконструкции” [22, с. 191]. Так решается в принципе вопрос “выживания” следов с помощью кодирования клеточными ансамблями, состоящими из коротко живущих элементов. Что касается вопроса “бездействия”, то он решается в этом предложении переходом системы памяти или ее части в неактивное состояние: “Мы знаем, что физические системы, включая нейронные сети, могут долго пребывать в метастабильном энергетическом минимуме и при этом могут сохранять динамические свойства и подвижность” [22, с. 78]. Долговременные следы сохраняются в таком бездейственном неактивном состоянии до тех пор, пока они не будут реактивированы в процессе считывания.

Возможна ли модельная нейронная реализация этого чисто теоретического предложения? Как было показано в настоящей статье, именно такое предложение реализовано в модели “Нейролокатор”. Действительно, здесь памятные следы кодируются пространствен-

но-временными конфигурациями глобально-синхронизированных корковых осцилляторов микроколонок без запоминания индивидуальных синаптических весов. Далее, с помощью частотно-фазовой следящей системы “Нейролокатор” способен заново регенерировать, или реконструировать, различные выученные ранее конфигурации корковой активности, если заданы их начальные фрагменты, или ключи (cues), причем тета-ритм играет роль байндинг-кода для интеграции корковых осцилляторов в единое представление. Так решается вопрос “выживания”. Вопрос “бездействия” решается здесь автоматическим снижением эраузала во время отдыха или сна, что приводит всю систему памяти или ее часть в состояние десинхронизации и неактивности, проявляющемуся как локальный эффект метастабильности и сохранения пятна. Путем возвращения в состояние с нормальным эраузалом система автоматически воссоздает глобальное активное состояние, близкое к первоначальному, если воспроизведены, хотя бы частично, первоначальные условия. Таким образом, “Нейролокатор” предлагает радикально новое решение проблемы долговременной памяти на основе принципа доминанты А.А. Ухтомского, как об этом было заявлено в работе [3].

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие попытки построения единой теории памяти и гиппокампа на основе “Стандартной теории консолидации” или “Теории множественных следов” игнорируют успехи конкурирующих теорий при объяснении основных эффектов. Напротив, “Теория тета-регулируемого внимания” с помощью модели “Нейролокатор” учитывает вклад каждой из теорий и, устранив главную причину разногласий, – общий для всех постулат о том, что гиппокамп временно или долговременно хранит информацию – примиряет их в следующем смысле. Подобно “Теории когнитивной карты”, она утверждает, что гиппокампальная обработка пространственной информации играет первичную и центральную роль в долговременной памяти. Подобно “Стандартной теории консолидации”, она утверждает, что декларативная память с точки зрения обработки информации в гиппокампе есть единая система, не разделяющаяся на семантическую и эпизодическую память, и что окончательное хранилище следов находится не в гиппокампе, а в неокортексе. Подобно “Теории множественных следов”, она утверждает, что гиппокамп необ-

ходим для воспроизведения эпизодической информации независимо от возраста памятных следов.

Учитывая, что наша модель способна объяснить большой спектр данных и ответить на ряд фундаментальных вопросов долговременной памяти и внимания, представляется возможным сделать следующее заключение. На высшем уровне мозг имеет частотно-фазовую следящую систему автоматического регулирования, организующую внимание и память человека и функционирующую в тета-гамма-частотном диапазоне, а гиппокамп играет в ней роль ключевого элемента – компаратора, что позволяет примирить все основные существующие теории о роли гиппокампа в долговременной памяти в теории, предложенной О.С. Виноградовой.

Автор выражает благодарность Я.Б. Казановичу и В.И. Архипову за критические замечания к первоначальному варианту этой статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брагин А.Г., Виноградова О.С., Емельянов В.В. Влияние зубчатой фасции на сенсорные реакции нейронов поля СА3 гиппокампа. Журн. высш. нерв. деят. 1976. 26(3): 605–611.
2. Игумен Феофан (Крюков В.И.). Модель внимания и памяти, основанная на принципе доминанты. Часть II: Попытка примирения конкурирующих теорий долговременной памяти. VIII Всероссийская конференция “Нейроинформатика-2006”. Москва: МИФИ, 2006, С. 171–230.
3. Игумен Феофан (Крюков В.И.). Модель внимания и памяти, основанная на принципе доминанты и компараторной функции гиппокампа. Журн. высш. нерв. деят. 2004. 54(1): 10–29.
4. Лундсей В. Системы синхронизации в связи и управлении. М.: “Сов. радио”, 1978. 598 с.
5. Alvarez P., Squire L.R. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1994. 91: 7041–7045.
6. Bayley P.J., Gold J.J., Hopkins R.O., Squire L.R. The neuroanatomy of remote memory. Neuron. 2005. 46: 799–810.
7. Bayley P.J., Hopkins R.O., Squire L.R. Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. Neuron. 2003. 38: 135–144.
8. Bayley P.J., Squire L.R. Failure to acquire new semantic knowledge in patients with large medial temporal lobe lesions. Hippocampus. 2005. 15: 273–280.
9. Bayley P.J., Squire L.R. Medial temporal lobe amnesia: Gradual acquisition of factual information by nondeclarative memory. J. Neurosci. 2002. 22: 5741–5748.

10. *Borisyuk R., Denham M., Hoppensteadt F., Kazanovich Y., Vinogradova O.* Oscillatory model of novelty detection. *Network*. 2001. 12: 1–20.
11. *Borisyuk R.M., Kazanovich Y.B.* Oscillatory model of attention-guided object selection and novelty detection. *Neural. Netw.* 2004. 17: 899–915.
12. *Brown A.S.* Consolidation theory and retrograde amnesia in humans. *Psychon. Bull. Rev.* 2002. 9: 403–425.
13. *Buonomano D.V., Merzenich M.M.* Cortical plasticity: from synapses to maps. *Ann. Rev. Neurosci.* 1998. 21: 149–186.
14. *Chan D., Fox N.C., Scahill R.I., Crum W.R., Whitwell J.L., Leschziner G., Rossor A.M., Stevens J.M., Cipolotti L., Rossor M.N.* Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2001. 49: 433–442.
15. *Chan D., Revesz T., Rudge P.* Hippocampal, but not parahippocampal, damage in a case of dense retrograde amnesia: a pathological study. *Neurosci. Lett.* 2002. 329: 61–64.
16. *Cipolotti L., Shallice T., Chan D., Fox N., Scahill R., Harrison G., Stevens J., Rudge P.* Long-term retrograde amnesia... the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia*. 2001. 39: 151–172.
17. *Clark R.E., Broadbent N.J., Squire L.R.* Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus*. 2005. 15: 260–272.
18. *Clark R.E., Broadbent N.J., Squire L.R.* Impaired remote spatial memory after hippocampal lesions despite extensive training beginning early in life. *Hippocampus*. 2005. 15: 340–346.
19. *Clark R.E., Broadbent N.J., Zola S.M., Squire L.R.* Anterograde amnesia and temporally graded retrograde amnesia for a nonspatial memory task after lesions of hippocampus and subiculum. *J. Neurosci.* 2002. 22: 4663–4669.
20. *Dash P.K., Hebert A.E., Runyan J.D.* A unified theory for systems and cellular memory consolidation. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2004. 45: 30–37.
21. *Day M., Morris R.G.* Memory consolidation and NMDA receptors: discrepancy between genetic and pharmacological approaches. *Science*. 2001. 293: 755.
22. *Dudai Y.* *Memory from A to Z. Keywords, Concepts, and Beyond.* N.Y.: Oxford Univ. Press. 2004. 331 p.
23. *Dudai Y.* The neurobiology of consolidations, or how stable is the engram? *Ann. Rev. Psychol.* 2004. 55: 51–86.
24. *Duzel E., Habib R., Rotte M., Guderian S., Tulving E., Heinze H.J.* Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configurations. *J. Neurosci.* 2003. 23: 9439–9444.
25. *Evans J.J., Graham K.S., Pratt K.H., Hodges J.R.* The impact of disrupted cortico-cortical connectivity: a long-term follow-up of a case of focal retrograde amnesia. *Cortex*. 2003. 39: 767–790.
26. *Feldman D.E., Brecht M.* Map plasticity in somatosensory cortex. *Science*. 2005. 310: 810–815.
27. *Fell J., Klaver P., Elfadil H., Schaller C., Elger C.E., Fernandez G.* Rhinal-hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization? *Eur. J. Neurosci.* 2003. 17: 1082–1088.
28. *Fell J., Klaver P., Lehnertz K., Grunwald T., Schaller C., Elger C.E., Fernandez G.* Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat. Neurosci.* 2001. 4: 1259–1264.
29. *Fischer H., Wright C.I., Whalen P.J., McInerney S.C., Shin L.M., Rauch S.L.* Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: a functional MRI study. *Brain Res. Bull.* 2003. 59: 387–392.
30. *Fujii T., Moscovitch M., Nade L.* Memory consolidation, retrograde amnesia, and the temporal lobe. *Handbook of Neuropsychology*, 2nd edition, V. 2. Eds Boller F., Grafman J. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Press. 2000. P. 223–250.
31. *Gilboa A., Ramirez J., Kohler S., Westmacott R., Black S.E., Moscovitch M.* Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus*. 2005. 15: 535–550.
32. *Gilboa A., Winocur G., Grady C.L., Hevenor S.J., Moscovitch M.* Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cereb. Cortex*. 2004. 14: 1214–1225.
33. *Graham K.S., Simons J.S., Pratt K.H., Patterson K., Hodges J.R.* Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*. 2000. 38: 313–324.
34. *Habib R., McIntosh A.R., Wheeler M.A., Tulving E.* Memory encoding and hippocampally-based novelty / familiarity discrimination networks. *Neuropsychologia*. 2003. 41: 271–279.
35. *Haist F., Bowden Gore J., Mao H.* Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat. Neurosci.* 2001. 4: 1139–1145.
36. *Holscher C.* Time, space and hippocampal functions. *Rev. Neurosci.* 2003. 14: 253–284.
37. *Howard M.W., Addis K.M., Jing B., Kahana M.J.* Semantic structure and episodic memory. *LSA: A Road to Meaning*. Eds Landauer T., McNamara D.S., Dennis S., Kintsch W. Mahwah, NJ: Erlbaum, 2006.
38. *King J.A., Burgess N., Hartley T., Vargha-Khadem F., O'Keefe J.* Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. *Hippocampus*. 2002. 12: 811–820.
39. *Kirchhoff B.A., Wagner A.D., Maril A., Stern C.E.* Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J. Neurosci.* 2000. 20: 6173–6180.
40. *Knierim J.J.* Hippocampus and memory. Can we have our place and fear it too? *Neuron*. 2003. 37: 372–374.
41. *Knight R.T.* Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*. 1996. 383: 256–259.

42. *Kopelman M.D.* Disorders of memory. *Brain*. 2002. 125: 2152–2190.
43. *Kopelman M.D., Kapur N.* The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B. Biol. Sci.* 2001. 356: 1409–1421.
44. *Kopelman M.D., Lasserson D., Kingsley D.R., Bello F., Rush C., Stanhope N., Stevens T.G., Goodman G., Buckman J.R., Heilpern G., Kendall B.E., Colchester A.C.* Retrograde amnesia and the volume of critical brain structures. *Hippocampus*. 2003. 13: 879–891.
45. *Kryukov V.I.* An attention model based on the principle of dominanta. *Neurocomputers and Attention. I. Neurobiology, Synchronization and Chaos*. Eds Holden A.V., Kryukov V.I. Manchester: Manchester Press, 1991. P. 319–351.
46. *Kryukov V.I., Borisyuk G.N., Borisyuk R.M., Kirillov A.B., Kovalenko Ye.I.* Metastable and unstable states in the brain. *Stochastic Cellular Systems: Ergodicity, Memory, Morphogenesis*. Eds Dobrushin R.L., Kryukov V.I., Toom A.L. Manchester, New York: Manchester Univ. Press, 1990. P. 225–357.
47. *Kumaran D., Maguire E.A.* The human hippocampus: cognitive maps or relational memory? *J. Neurosci.* 2005. 25: 7254–7259.
48. *Lee I., Hunsaker M.R., Kesner R.P.* The role of hippocampal subregions in detecting spatial novelty. *Behav. Neurosci.* 2005. 119: 145–153.
49. *Levine B., Black S.E., Cabeza R., Sinden M., McIntosh A.R., Toth J.P., Tulving E., Stuss D.T.* Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain*. 1998. 121: 1951–1973.
50. *Levine B., Svoboda E., Hay J.F., Winocur G., Moscovitch M.* Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol. Aging*. 2002. 17: 677–689.
51. *Lisman J.* The mechanism of novelty computation according to Vinogradova and others. *International Symposium “Hippocampus and memory”*. The Symposium devoted to the memory of Professor Olga S. Vinogradova. Pushchino, Russia, June 25–29, 2006. Proceedings, Pushchino, 2006. P. 37.
52. *Maguire E.A., Frith C.D.* Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain*. 2003. 126: 1511–1523.
53. *Manns J.R., Eichenbaum H.* Evolution of declarative memory. *Hippocampus*. 2006. 16: 795–808.
54. *Manns J.R., Hopkins R.O., Squire L.R.* Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*. 2003. 38: 127–133.
55. *Martin S.J., de Hoz L., Morris R.G.* Retrograde amnesia: neither partial nor complete hippocampal lesions in rats result in preferential sparing of remote spatial memory, even after reminding. *Neuropsychologia*. 2005. 43: 609–624.
56. *Martin S.J., Morris R.G.* New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*. 2002. 12: 609–636.
57. *Maviel T., Durkin T.P., Menzaghi F., Bontempi B.* Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*. 2004. 305: 96–99.
58. *Mayes A.R., Mackay C.E., Montaldi D., Downes J.J., Gong Q.Y., Singh K.D., Roberts N.* Does retrieving decades-old spatial memories activate the medial temporal lobes less than retrieving recently acquired spatial memories? *Neuroimage*. 2000. 11: S421.
59. *McGaugh J.L.* Memory – a century of consolidation. *Science*. 2000. 287: 248–251.
60. *McKenna P., Gerhand S.* Preserved semantic learning in an amnesic patient. *Cortex*. 2002. 38: 37–58.
61. *Meeter M., Murre J.M.* Consolidation of long-term memory: evidence and alternatives. *Psychol. Bull.* 2004. 130: 843–857.
62. *Miller R.R., Matzel L.D.* Memory involves far more than ‘consolidation’. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000. 1: 214–216.
63. *Mishkin M., Suzuki W.A., Gadian D.G., Vargha-Khadem F.* Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B. Biol. Sci.* 1997. 352: 1461–1467.
64. *Morris R.G.* Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur. J. Neurosci.* 2006. 23: 2829–2846.
65. *Morris R.G., Moser E.I., Riedel G., Martin S.J., Sandin J., Day M., O’Carroll C.* Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B. Biol. Sci.* 2003. 358: 773–786.
66. *Moscovitch M., Nadel L., Winocur G., Gilboa A., Rosenbaum R.S.* The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006. 16: 179–190.
67. *Moscovitch M., Westmacott R., Gilboa A., Addis D.A., Rosenbaum R.S., Viskontas I., Priselac S., Svoboda E., Ziegler M., Black S., Gao F., Grady C.L., Freedman M., Kohler S., Leach L., Levine B., McAndrews M.P., Nadel L., Proulx G., Richards B., Ryan L., Stokes K., Winocur G.* Hippocampal complex contribution to retention and retrieval of recent and remote episodic and semantic memories: Evidence from behavioral and neuroimaging studies of healthy and brain-damaged people. *Dynamic Cognitive Processes*. Eds Ohta N., MacLeod C.M., Uttl B. Tokyo: Springer Verlag, 2005. P. 333–380.
68. *Moscovitch M., Rosenbaum R.S., Gilboa A., Addis D.R., Westmacott R., Grady C., McAndrews M.P., Levine B., Black S., Winocur G., Nadel L.* Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J. Anat.* 2005. 207: 35–66.
69. *Nadel L., Bohbot V.* Consolidation of memory. *Hippocampus*. 2001. 11: 56–60.
70. *Nadel L., Moscovitch M.* Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997. 7: 217–227.
71. *Nadel L., Samsonovich A., Ryan L., Moscovitch M.* Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*. 2000. 10: 352–368.
72. *Nakazawa K., Sun L.D., Quirk M.C., Rondi-Reig L., Wilson M.A., Tonegawa S.* Hippocampal CA3 NM-

- DA receptors are crucial for memory acquisition of one-time experience. *Neuron*. 2003. 38: 305–315.
73. Nestor P.J., Graham K.S., Bozeat S., Simons J.S., Hodges J.R. Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2002. 40: 633–654.
 74. Niki K., Luo J. An fMRI study on the time-limited role of the medial temporal lobe in long-term topographical autobiographic memory. *J. Cogn. Neurosci.* 2002. 14: 500–507.
 75. O'Keefe J., Burgess N. Dual phase and rate coding in hippocampal place cells: theoretical significance and relationship to entorhinal grid cells. *Hippocampus*. 2005. 15: 853–866.
 76. O'Keefe J., Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford, UK: Clarendon Press. 1978. 570 pp.
 77. Piefke M., Weiss P.H., Zilles K., Markowitsch H.J., Fink G.R. Differential remoteness and emotional tone modulate the neural correlates of autobiographical memory. *Brain*. 2003. 126: 650–668.
 78. Piolino P., Giffard-Quillon G., Desgranges B., Chetelat G., Baron J.C., Eustache F. Re-experiencing old memories via hippocampus: a PET study of autobiographical memory. *Neuroimage*. 2004. 22: 1371–1383.
 79. Poe G.R., Nitz D.A., McNaughton B.L., Barnes C.A. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res*. 2000. 855: 176–180.
 80. Raghavachari S., Kahana M.J., Rizzuto D.S., Caplan J.B., Kirschen M.P., Bourgeois B., Madsen J.R., Lisman J.E. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J. Neurosci.* 2001. 21: 3175–3183.
 81. Rodriguez E., George N., Lachaux J.P., Martinerie J., Renault B., Varela F.J. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*. 1999. 397: 430–433.
 82. Rosenbaum R.S., Kohler S., Schacter D.L., Moscovitch M., Westmacott R., Black S.E., Gao F., Tulving E. The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia*. 2005. 43: 989–1021.
 83. Ryan L., Nadel L., Keil K., Putnam K., Schnyer D., Trouard T., Moscovitch M. Hippocampal complex and retrieval of recent and very remote autobiographical memories: evidence from functional magnetic resonance imaging in neurologically intact people. *Hippocampus*. 2001. 11: 707–714.
 84. Shimizu E., Tang Y.P., Rampon C., Tsien J.Z. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*. 2000. 290: 1170–1174.
 85. Small S.A. The longitudinal axis of the hippocampal formation: its anatomy, circuitry, and role in cognitive function. *Rev. Neurosci.* 2002. 13: 183–194.
 86. Snowden J.S., Thompson J.C., Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*. 2004. 127: 860–872.
 87. Squire L.R., Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995. 5: 169–177.
 88. Squire L.R., Stark C.E., Clark R.E. The medial temporal lobe. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004. 27: 279–306.
 89. Suder K., Worgotter F. The control of low-level information flow in the visual system. *Rev. Neurosci.* 2000. 11: 127–146.
 90. Tanifuji M., Tsunoda K., Yamane Y. Neural representation of object images in the macaque inferotemporal cortex. *Functional Neuroimaging of Visual Cognition. Attention and Performance XX*. Eds Kanwisher N., Duncan J. Oxford: Oxford Univ. Press. 2004. P. 241–256.
 91. Tesche C.D., Karhu J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2000. 97: 919–924.
 92. Vargha-Khadem F., Gadian D.G., Watkins K.E., Connelly A., Van Paesschen W., Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*. 1997. 277: 376–380.
 93. Vinogradova O.S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog. Neurobiol.* 1995. 45: 523–583.
 94. Vinogradova O.S. Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*. 2001. 11: 578–598.
 95. Vinogradova O.S., Kitchigina V.F., Zenchenko C.I. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus. *Membr. Cell Biol.* 1998. 11: 715–725.
 96. Weinberger N.M. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. 5: 279–290.
 97. Winocur G., McDonald R.M., Moscovitch M. Anterograde and retrograde amnesia in rats with large hippocampal lesions. *Hippocampus*. 2001. 11: 18–26.
 98. Wittenberg G.M., Sullivan M.R., Tsien J.Z. Synaptic reentry reinforcement based network model for long-term memory consolidation. *Hippocampus*. 2002. 12: 637–647.
 99. Yamaguchi S., Hale L.A., D'Esposito M., Knight R.T. Rapid prefrontal-hippocampal habituation to novel events. *J. Neurosci.* 2004. 24: 5356–5363.
 100. Zeineh M.M., Engel S.A., Thompson P.M., Bookheimer S.Y. Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science*. 2003. 299: 577–580.