

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ
ИНСТИТУТ ПСИХОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

на правах рукописи

Сварник Ольга Евгеньевна

**Психофизиологические закономерности
реактивации и реорганизации индивидуального опыта
в процессах научения**

Специальность 5.3.2. Психофизиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора психологических наук

Научный консультант:

Академик РАО, доктор психологических наук,
профессор Ю.И. Александров

Москва – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЗГА И ПРОЦЕССЫ НАУЧЕНИЯ	17
1.1. СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРИНЦИПОВ РАБОТЫ МОЗГА.....	17
1.1.1. Ограничения структурно-функционального подхода	17
1.1.2. Особенности нейронов.....	22
1.1.3. Понятие функции в психофизиологии и специфическая активность нейронов.....	26
1.2. АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ В ПРОЦЕССЕ НАУЧЕНИЯ.....	32
1.2.1. Закономерности научения на уровне поведения индивидов	32
1.2.2. Нейробиологические закономерности научения.....	33
1.2.3. Изменения импульсной активности нейронов при научении	34
1.2.4. Формирование специфической импульсной активности нейронов и специализация.....	37
1.2.5. Процесс образования новых нейронов у взрослых особей.....	41
1.2.6. Вариативность импульсной активности нейронов.....	43
1.2.7. Консолидация приобретенного опыта.....	46
1.2.8. Временные рамки внутриклеточных изменений при научении	56
1.2.9. Связь изменений импульсной активности нейронов с внутриклеточными изменениями.....	61
1.2.10. Изменение морфологической связанности нейронов	66
1.3. ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ПРИ НАУЧЕНИИ И РЕКОНСОЛИДАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ.....	68
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	71
2.1. УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ	71
2.1.1. Животные.....	71
2.1.2. Школьники.....	71
2.1.3. Студенты.....	71

2.2. МЕТОДИКИ ФОРМИРОВАНИЯ НОВОГО ОПЫТА	72
2.2.1. Открытое поле для животных и его модификации.....	72
2.2.2. Инструментальный пищедобывательный навык нажатия на педаль у животных.....	72
2.2.3. Инструментальный питьевой навык у животных.....	73
2.2.4. Навык решения логической задачи в компьютерной игре типа «квест» у студентов.....	74
2.2.5. Актуализация знаний у школьников.....	76
2.3. КАРТИРОВАНИЕ НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ НАУЧЕНИИ У ЖИВОТНЫХ	77
2.4. РЕГИСТРАЦИЯ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ У ЖИВОТНЫХ В ПРОЦЕССЕ НАУЧЕНИЯ.....	78
2.5. РЕГИСТРАЦИЯ СУММАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ЧЕЛОВЕКА ..	80
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	81
3.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО СОПОСТАВЛЕНИЮ ПРОЦЕССОВ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ НЕЙРОНОВ ОТНОСИТЕЛЬНО ПРИОБРЕТАЕМОГО ОПЫТА И НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НОВОГО ОПЫТА	81
3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ С МНОГОКРАТНЫМИ ПОВТОРНЫМИ РЕОРГАНИЗАЦИЯМИ ОПЫТА ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ	105
3.3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРАЦИИ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НОВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ОПЫТА	117
3.3.1 Анализ нейронной импульсной активности при выполнении подкрепляемых и неподкрепляемых актов поведения при формировании нового элемента опыта у крыс.....	117
3.3.2 Анализ нейронной импульсной активности при формировании инструментального пищедобывательного навыка у крыс после сессий пищевого и непищевого поведения в открытом поле	122
3.3.3 Анализ поведения и выявление поведенческих закономерностей при формировании и реализации нового пищедобывательного навыка у крыс ...	124

3.3.4 Общие закономерности в поведении и нейронной импульсной активности при формировании нового пищедобывательного навыка у крыс	127
3.3.5 Вариативность нейронной импульсной активности при формировании нового пищедобывательного навыка у крыс.....	128
3.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМУ ФОРМИРОВАНИЮ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ НАВЫКОВ С МОТИВАЦИЯМИ ИЗ РАЗНЫХ ДОМЕНОВ	132
3.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ НАПРАВЛЕННОГО МАНИПУЛИРОВАНИЯ ВОЗМОЖНОСТЬЮ РЕАКТИВАЦИИ ИМЕЮЩЕГОСЯ ОПЫТА ПРИ НАУЧЕНИИ	141
3.5.1 Введение новизны перед научением.....	141
3.5.2 Направленное увеличение числа ошибок при научении	148
3.6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО НАПРАВЛЕННОЙ РЕАКТИВАЦИИ ЗНАНИЙ У ОБУЧАЮЩИХСЯ	156
3.6.1 Оценка результатов выполнения тестов-двувопросников	157
3.6.2 Оценка влияния условий реактивации ранее приобретенных знаний на их воспроизведение	164
3.7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ОЦЕНКЕ АКТУАЛИЗАЦИИ ИМЕЮЩЕГОСЯ ОПЫТА ПО ЧАСТОТНОМУ АНАЛИЗУ ЭЭГ	188
3.7.1 Поведение участников эксперимента по освоению компьютерной игры типа «квест»	189
3.7.2 Динамика спектральной плотности мощности ЭЭГ участников эксперимента по освоению компьютерной игры типа «квест»	195
ВЫВОДЫ	199
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	200
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	206

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NMDA – N-метил-D-аспартат

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

К – кормушка (в экспериментальной клетке пищедобывательного навыка для животных)

ЛП – левая педаль (в экспериментальной клетке пищедобывательного навыка для животных)

ПП – правая педаль (в экспериментальной клетке пищедобывательного навыка для животных)

RSA – ретроспленальная кора агранулярная головного мозга крыс

BF – бочонковое поле соматосенсорной коры головного мозга крыс

ірсі – ипсилатеральное полушарие головного мозга

cntr – контралатеральное полушарие головного мозга

Б – биология (школьный предмет)

Ф – физика (школьный предмет)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы

Поведение человека и других животных обусловлено имеющимся у них индивидуальным опытом – прожитыми состояниями организма. Процессы научения, или формирования индивидуального опыта, имеют ключевое значение для всех других «психических» процессов («процессов высшей нервной деятельности», «когнитивных процессов»). Это связано с тем, что для любого психического процесса необходимо некое содержание или «объект» или «предмет» (предметность). Невозможно просто видеть – организм способен видеть только *что-то*, невозможно просто думать – можно думать *о чем-то*, невозможно просто осознавать – можно осознавать *что-то*. У всех этих процессов есть общий знаменатель: некое наполнение – то, с чем связан этот опыт. Это «наполнение» складывается из всего пережитого «онтогенетического опыта» и формируется в процессе научения, или в процессе модификации имеющегося опыта (английское *experience* наиболее точно отражает как аспект проживания состояния, так и аспект накопленности состояний организма).

Однако разделение между приобретением чего-то истинно нового и модификацией уже приобретённого ранее представляет определенную сложность. Традиционная логика укладывается в простую линейную схему: испытываемые новые воздействия отражаются на активности мозга, где они встречаются с хранящимися там уже испытанными воздействиями, связанными с необходимыми поведенческими проявлениями. Около 400 лет назад Рене Декарт описывал этот процесс через встречу летающих животных духов с имеющимися следами в виде более склонных к открытию пор (через которые дух пролетал раньше, при восприятии), в которые теперь эти духи легче входят (Декарт, 1950). Сегодня принято считать (вполне в духе Декарта), что воспринимаемая информация (некое «возбуждение») должна встретиться и быть сопоставленной с уже имеющейся, запомненной в виде пространственно-временного паттерна активности нейронных групп.

Между тем, существует ряд теоретических и экспериментальных свидетельств в пользу того, что приведенная схема не адекватна реальному положению дел.

Во-первых, необходимым условием для процесса запоминания чего-то нового, является, прежде всего, способность отличать это новое от уже запомненного. Другими словами, для этого требуется какой-то «механизм высшего порядка» (Маунткасл & Эдельмен, 1981).

Во-вторых, появляется все больше исследований, которые позволяют описать мозг, как самоорганизующуюся систему, непрерывно предсказывающую возможные последующие состояния организма (Buzsáki, 2019). Такой взгляд на работу мозга получил экспериментальные подтверждения еще в прошлом веке, например, при исследовании суммарной активности корковых нейронов у обучающихся кроликов (Швырков & Гринченко, 1972), а также в исследованиях суммарной активности мозга человека как при формировании «сенсомоторных ожиданий» (Walter et al., 1964), так и при планировании ожидаемых событий (Libet et al., 1983).

В пользу именно прогностической активности мозга говорят и многочисленные данные, полученные в исследованиях импульсной активности нейронов человека. Так, например, в экспериментах по регистрации активности нейронов было показано, что нейрон, специфически активирующийся при предъявлении изображения известной актрисы Дженнифер Энистон, может генерировать потенциалы действия непосредственно в момент ожидания появления ее изображения на экране (Quiroga et al., 2005). Было показано также, что импульсная активность нейронов во многих областях мозга опережает осознанное воспоминание (Gelbard-Sagiv et al., 2008) и осознание действия (Fried et al., 2011).

Представления об опережающем характере активности мозга, которые, по-видимому, восходят еще к работам А.А. Ухтомского (Zueva & Zuev, 2015), лежат в основе теории функциональных систем П.К. Анохина (Анохин, 1935), что подробно описано в целом ряде работ (см. (Александров, 1999). В настоящее время

эти представления обнаруживают всё больше сторонников (Bar, 2009; Barrett & Simmons, 2015; Bressler & Richter, 2015; Eichenbaum & Fortin, 2009; Meyer, 2015; Schultz, 1998). Не случайно, авторитетнейший британский журнал *Philosophical Transactions of the Royal Society* посвятил прогностическим свойствам мозга специальный выпуск, который вышел под характерным названием: *Predictions in the brain: using our past to prepare for the future* (12 мая 2009 года). Такой опережающий характер активности мозга может лежать, в том числе, в основе феномена возникновения иллюзий (Меньшикова, 2014).

Множество экспериментальных данных указывает на то, что проживаемый организмом опыт не остается в мозге в неизменном первоначальном состоянии. Еще И.М. Сеченов отмечал наличие «силы, сплавивающей, склеивающей всякое предыдущее со всяким последующим» (Сеченов, 2014 (1866)). И.П. Павлов писал, что формирование новых условных рефлексов сказывается на уже имеющихся (Павлов, 1927). Бартлетт в 1932 году описывал возвращение к пережитому опыту как воображаемую реконструкцию (Bartlett, 1995). Хебб демонстрировал влияния, например, раннего опыта, проявляющиеся в процессе принятия решения (Hebb, 1947). В настоящее время эти представления получили развитие в исследованиях на нейронном уровне (Alexandrov et al., 2001; Dudai, 2012; McKenzie & Eichenbaum, 2011; Przybylski & Sara, 1997). В частности, было введено понятие аккомодационной реконсолидации по отношению к процессам модификаций нейронов, специализированных относительно уже существующего опыта, при научении (Alexandrov et al., 2001). Тем не менее, вопрос о том, насколько стабилен или изменчив приобретенный опыт, и каков характер его взаимосвязей с опытом приобретаемым, остается открытым и требующим дальнейшей разработки (Abraham & Robins, 2005; Clopath et al., 2017).

Таким образом, поиск закономерностей и механизмов актуализации, реактивации, воспроизведения приобретенного опыта является крайне актуальной задачей, разработка которой позволит приблизиться к пониманию глубинных механизмов функционирования мозга. Наиболее перспективным представляется интеграция исследований процессов формирования опыта, проводимых на разных

уровнях организации: внутриклеточном молекулярном, клеточном нейрофизиологическом, общемозговом электрофизиологическом и поведенческом.

Цель и задачи исследования

Цель настоящей работы – обобщить в рамках единой теоретической концепции данные, полученные при исследовании процесса научения у человека и других животных на разных уровнях организации: генетическом (экспрессия генов), клеточном (импульсная активность нейронов), органном (суммарная активность головного мозга) и поведенческом.

Основная гипотеза исследования заключается в том, что научение необходимым образом включает в себя реорганизацию ранее приобретенных элементов индивидуального опыта, что реализуется на основе перебора возможных комбинаций из элементов имеющегося опыта. Последнее обеспечивается внутриклеточным статусом нейронов, специфически связанных с данными элементами опыта.

Задачи:

1. Оценить вовлечение нейронов, специализированных относительно уже имеющегося опыта, в процессы научения (по нейрогенетическим изменениям и изменениям спайковой активности, а также по поведению индивида).
2. Установить временную динамику обращения к имеющемуся опыту в процессе научения.
3. Установить роль ошибок («обращений» к имеющемуся опыту) в процессах научения.
4. Изучить факторы, связанные с актуализацией имеющегося опыта в процессе научения.
5. Оценить параметры суммарной активности мозга, связанные с актуализацией и реорганизацией индивидуального опыта в процессе научения.

Научная новизна исследований

Впервые продемонстрирована реорганизация имеющегося опыта еще до формирования нового результативного поведения.

Показаны условность и неразделимость на уровне активности мозга таких базовых понятий психологии как запоминание, хранение и извлечение материала памяти («информации») в процессе научения.

Предложена концепция преддетерминированного брут-форсинга нейронных групп – элементов индивидуального опыта, объединяющая феномены разного уровня, связанные с консолидацией и реконсолидацией памяти, а также с другими понятиями, традиционно относящимся к памяти.

Дано описание путей оптимизации процесса приобретения нового опыта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в создании обобщенной концепции активности нейронных групп в процессе формирования и реорганизации индивидуального опыта, что позволяет приблизиться к пониманию фундаментальных механизмов функционирования мозга и открывает пути к построению более реалистичных моделей его работы.

С практической точки зрения полученные в экспериментах закономерности процесса научения могут лечь в основу новых подходов к образованию, а также позволяют оптимизировать процесс приобретения новых знаний и умений в различных сферах деятельности.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведенных исследований является системно-эволюционный подход, разработанный В.Б. Швырковым (Швырков, 1983, 1985; Швырков, 1978; Швырков, 1995), который, в свою очередь, базируется на теории функциональных систем П.К. Анохина (Анохин, 1975; Анохин, 1935, 1968; Анохин, 1973). Дальнейшее развитие системно-эволюционного подхода привело к

пониманию важности не только процессов системогенеза, но и процессов аккомодационной реконсолидации, затрагивающей уже имеющиеся системы (Alexandrov et al., 2001; Александров, 2004a).

Предметом исследования являются процессы актуализации/реорганизации элементов индивидуального опыта в процессе научения. Объекты исследования – индивиды, формирующие новые функциональные системы – элементы индивидуального опыта. В разных сериях экспериментов в качестве объектов выступали 1) животные – крысы, формирующие инструментальные пищедобывательные навыки; 2) люди, формирующие опыт принятия правильных решений в логической задаче компьютерной игры или знания школьных предметов.

Для детекции процессов реорганизации нейронных групп в процессе научения животных были использованы иммуногистохимические подходы к оценке изменений экспрессии генов в нейронах по транскрипционному фактору *c-Fos*. Для оценки процессов актуализации имеющегося индивидуального опыта у животных проводилась микроэлектродная регистрация активности отдельных нейронов в процессе формирования нового опыта и определение специфичности их активности по отношению к формируемому поведению. В процессе формирования нового опыта у животных в экспериментах осуществлялась регистрация поведения и последующий анализ паттернов поведенческих актов. Оценка общемозговых закономерностей формирования нового опыта у людей осуществлялась посредством регистрации суммарной активности мозга с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) и анализа спектральной плотности мощности.

Для статистической обработки данных использовали непараметрические методы (в большинстве случаев критерий Вилкоксона/критерий Фридмана для связанных выборок, критерий Манна-Уитни/критерий Краскал-Уоллиса для несвязанных выборок, критерий Спирмена для оценки корреляций) с использованием программ STATISTICA и StatPlus. Различие считалось достоверным при $P \leq 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95% и более.

Положения, выносимые на защиту

1. В процессе научения происходит актуализация имеющегося опыта, причем реактивация и реорганизация затрагивает не только нейронные группы домена, к которому относится данное научение, но и относительно недавний опыт других доменов.
2. Реактивация и реорганизация нейронных групп имеющегося опыта, определяемая по нейрогенетическим перестройкам, начинается до появления результативного поведения в процессе научения.
3. Реорганизация прошлого опыта осуществляется за счет изменения активности уже специализированных нейронов в определенные периоды формирования навыка, что часто описывается как ориентировочно-исследовательское поведение.
4. Нейрогенетические изменения при научении зависят от выраженности поискового поведения, основанном на имеющемся опыте.
5. Динамика вовлечения предыдущего опыта зависит от истории его актуализации и условий формирования нового опыта.
6. В основе феноменов научения лежат механизмы преддетерминированного брут-форсинга, который представляет собой повторяющиеся реактивации имеющихся нейронных групп, происходящие с разной частотой в зависимости от предыдущих реактиваций (преддетерминированность). Это приводит к непрерывному созданию новых комбинаций из имеющихся элементов опыта, в некоторых случаях включающих в себя новые нейроны, возникшие в процессе взрослого нейрогенеза.

Личный вклад автора

Все этапы выполнения исследований как в теоретической, так и в эмпирической частях были осуществлены при непосредственном участии автора: формулирование и проверка гипотез, дизайн и проведение экспериментов,

обработка результатов, подготовка докладов на российских и международных конференциях и подготовка публикаций.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации были апробированы на следующих конференциях: Сателлитный симпозиум памяти Д.А. Сахарова «От трансмиттера к мозгу» на XI Всероссийской конференции с международным участием «Физиология и биохимия медиаторных процессов», Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 28-30 октября 2025 года, Москва; Летняя научная школа "Введение в нейробиологию внимания и памяти" в ИТЭБ РАН, 29 августа 2025, Пущино; V конференция "Галерея сновидений", 8-9 апреля 2025, Москва; Семинар Российского общества исследователей сновидений, 19 июня 2024, Москва; XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии», 15-16 ноября 2024 года, Москва; Вторая Всероссийская школа-конференция с международным участием «LIFT Школа молодого нейротехнолога», 26-27 апреля 2024, Москва; Седьмая конференция «Когнитивная наука в Москве: новые исследования», 21–22 июня 2023 года; Москва; X Международная конференция молодых ученых «Психология – наука будущего», 16–17 ноября 2023, г. Москва; Восьмая Всероссийская конференция «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях», 21-25 августа 2023 года, Нижний Новгород; Всероссийская научная конференция «Психология познания», посвящённая памяти Дж.С. Брунера, 1-3 декабря 2023, Ярославль; Международная юбилейная научная конференция, посвященная 50-летию создания Института психологии РАН, 16–18 ноября 2022 г., Москва; IX Международная конференция молодых ученых «Психология – наука будущего», 18–19 ноября 2021 г., Москва; Всероссийская научная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения Я.А. Пономарева, Институт психологии РАН, 26–27 сентября 2020 г., Москва; Конференция по когнитивным наукам. I Национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике, 10–16 октября 2020 г., г. Москва; Международная конференция по когнитивной науке, 2018,

Светлогорск; Congress International Organization of Psychophysiology, 2018, Италия; Конференция Когнитивная наука в Москве: новые исследования, 2017, Москва; V всероссийская конференция Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях – 2017, ИПФ РАН, Нижний Новгород; Первый Российский кристаллографический конгресс 21-26 ноября 2016; Society for Neuroscience Meeting, 2016, San Diego, США; Международная научная конференция памяти Е.Н. Соколова и Ч.А. Измайлова «Человек-нейрон-модель», МГУ, 2016, Москва; Седьмая международная конференция по когнитивной науке, 20–24 июня 2016 г., Светлогорск; V Международная научная конференция «Психология индивидуальности», 2016, Москва; Всероссийская молодежная научная конференция 4-6 декабря 2015, Москва; XIII Курчатовская молодежная научная школа, Москва, 2015; IV всероссийская конференция Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях, Нижний Новгород, 2015; Всероссийская конференция Современная нейробиология: достижения, закономерности, проблемы, инновации, технологии. Уфа, 22-23 октября 2015; 9th World Congress of International Brain Research Organization, July 7-11, 2015, Rio de Janeiro, Brazil; Шестая международная конференция по когнитивной науке. Калининград, 23-27 июня 2014 г.; 56-я научная конференция МФТИ, Москва-Долгопрудный-Жуковский, 25-30 ноября 2013; Всероссийская молодежная конференция «Нейробиология интегративных функций мозга», Санкт-Петербург, 12-14 ноября 2013; 11-ая Курчатовская молодежная научная школа, Москва, 2013; Международная конференция, посвященная 80-летию А.В. Брушлинского, Москва, 2013; Конференция Когнитивная наука в Москве, 19 июня 2013 г; Society for Neuroscience Meeting, New Orleans, LA, США, 2012; XXX International Congress of Psychology, Cape Town, South Africa, 2012; 8th FENS Forum of Neuroscience, Barselona, Spain, 2012; Пятая международная конференция по когнитивной науке, Калининград, 2012; V съезд Российского психологического общества, Москва, 14-18 февраля 2012; Society for Neuroscience Meeting, США, 2011; 8th IBRO Congress of Neuroscience, 2011; Всероссийская конференция Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях, Нижний Новгород, 2011;

Итоговая научная конференция Института психологии РАН (11-12 февраля 2010 г.); XXI Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова, Калуга, 2010; 7th FENS Forum of Neuroscience, 2010; Четвертая международная конференция по когнитивной науке, 22-26 июня 2010 г., Томск; Научная сессия НИЯУ МИФИ-2010; the Joint Russian-Chinese Scientific Seminar “Methodology of psychophysiological research in Russia and China: Theoretical and applied aspects, 7-11 December 2009; III Международная конференция молодых ученых «Психология – наука будущего», 5-7 ноября 2009; Международная конференция «Физиология развития человека», 22-24 июня 2009, Москва; XXIX International Congress of Psychology, Berlin, July 20-25 2008; 6th FENS Forum of Neuroscience, 2008; Третья международная конференция по когнитивной науке, Москва, 20-25 июня 2008; IV Всероссийский съезд РПО, Ростов-на-Дону 2007; 7th IBRO World Congress of Neuroscience, 2007; XX съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова, 2007; International Symposium “Hippocampus and Memory”, Pushchino 2006; Вторая международная конференция по когнитивной науке, Санкт-Петербург, 2006; 4th FENS Forum of Neuroscience, 2004.

Результаты работы использованы в курсе лекций по Психофизиологии и по Когнитивной нейронауке для студентов МИП и МФТИ. Исследования поддерживались грантами: РНФ 22-18-00435, Федерального государственного автономного учреждения “Фонд новых форм развития образования” №РУОМ1019 от 28.10.2019, РФФИ 20-013-00851, РГНФ 14-26-18002; РФФИ 18-00-00245, РФФИ 20-113-50099; РФФИ 12-06-00363; РФФИ 17-06-00999-ОГН; РГНФ 10-06-00939a; РГНФ 14-06-00690a; РНФ 14-28-00229.

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт психологии РАН». В работе принимали участие коллективы ИП РАН, а также студенты и аспиранты (все случаи совместных работ отражены в виде соавторства в публикациях по теме диссертации). Автор выражает признательность всем сотрудникам лаборатории психофизиологии им. В.Б. Швыркова ИП РАН, а также членам других коллективов, принимавшим участие в

работе и в обсуждении результатов. Отдельная благодарность администрациям общеобразовательных школ, участвовавших в исследованиях, и учителям естественно-научных предметов данных школ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано: 16 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в базах Web of Science и/или Scopus, 10 статей в сборниках, 1 монография, 1 коллективная монография, 46 тезисов в сборниках тезисов докладов научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 272 страницах и состоит из введения, теоретической главы/аналитического обзора, раздела материалы и методы, результатов и их обсуждения, выводов. Список литературы включает 605 источников. Работу иллюстрируют 9 таблиц и 59 рисунков.

ГЛАВА 1. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЗГА И ПРОЦЕССЫ НАУЧЕНИЯ

1.1. СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРИНЦИПОВ РАБОТЫ МОЗГА

Известный физик, Нобелевский лауреат, Луис Альварес как-то заметил, что ученые занимаются наукой не потому, что они любопытные, а потому что они инстинктивно чувствуют, что нечто устроено не так, как им рассказывали.

(Цит. по (Gazzaniga, 2015))

1.1.1. Ограничения структурно-функционального подхода

Всё, что мы можем знать о тех или иных явлениях, мы можем знать только благодаря тем методам, которые у нас есть, чтобы заметить эти явления. Методы развивают и, одновременно, ограничивают понимание окружающих явлений. С изменением методов происходит изменение и представлений о мире. Науки о мозге не являются в этом смысле исключением (подробнее см. в (Сварник, 2021)). В течение длительного времени единственным методом, доступным для исследований функционирования мозга, оставался «метод разрушений». Он опирался на экспериментальные факты, которые свидетельствовали, что если в мозге животного экспериментально разрушить определенную структуру, то это вызовет вполне определенные отклонения и в поведении этого животного. Причем такие отклонения, как правило, наблюдались у достаточного процента экспериментальных животных. Из этого можно было сделать вывод о том, что те или иные элементы поведения и психики каким-то образом контролируются соответствующими структурами мозга. Эта логика и составляет основу структурно-функционального подхода.

При этом надо отметить, что особняком стояли результаты Карла Лешли (Lashley, 1931), который обнаружил, что у грызунов разрушение любой части коры может приводить к эффектам, не связанным с локализацией повреждения.

В клинической практике действительно накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что повреждения определенных зон мозга у

пациентов могут приводить к определенным нарушениям их поведения. Так, например, в 1953 г. один из самых знаменитых пациентов, известный как НМ (его имя – Генри Молесон – стало известно лишь после его смерти (Dossani et al., 2015))), с целью снижения выраженности эпилептических приступов перенес билатеральную резекцию височной доли головного мозга. У него были разрушены две трети гиппокампа, связанные с ним корковые структуры и миндалина, после чего он потерял способность запоминать новые события (Scoville & Milner, 1957). НМ мог решать некоторые предложенные ему задачи, но стоило ему перенести внимание на новую задачу, как старая сразу забывалась. При этом он мог, если его не отвлекать, удерживать в памяти в течение нескольких минут, например, трехзначные числа. У него также была диагностирована ретроградная амнезия. 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 не были описаны какие-либо изменения его характера или свойств личности (Scoville & Milner, 1957). Не все виды запоминания стали для пациента НМ недоступны. Так, например, он мог обучаться моторным задачам, хотя не припоминал сам факт обучения (Corkin, 1968; Milner, 2005). Он был в состоянии выполнять задачи навигации в пространстве (Bohbot & Corkin, 2007) и даже мог воспроизвести по памяти планы дома, где он жил некоторое время после операции (Corkin, 2002).

Другой широко известный пример – человек по имени Финеас Гейдж, который в 1848 г. вследствие несчастного случая при строительстве железной дороги получил повреждение вентромедиальных частей префронтальной коры обеих лобных долей (Damasio et al., 1994). Его интеллектуальные способности, движения, речь, возможность запоминать новые события не были нарушены, однако, по свидетельству тех, кто его знал, личностные качества у него изменились. 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 и другие экспериментальные, и клинические случаи потери каких-либо возможностей при различных повреждениях мозга показывают, что мозг является субстратом процессов, которые принято называть психическими, и которые лежат в основе памяти или свойств личности. Однако интерпретация этих фактов опиралась на логику структурно-функционального подхода, из которой следовало, что в мозге можно обнаружить определенные структуры, и что эти структуры отвечают за определенные функции. Разрушение одних структур приводит к нарушениям памяти, других – к нарушениям личности. Если бы это было так, тогда вся психофизиология (как наука о соотношении психических и физиологических процессов), могла бы представлять собой список структур мозга и список всех функций, которые они выполняют. Однако, структурно-функциональный подход сталкивается с двумя принципиальными трудностями: трудность однозначного выделения структуры (они непрерывно уточняются) и трудность определения того, зачем она нужна. Фактически, и то, и другое выделяется произвольно, основываясь на «здоровом смысле». Накопленные данные позволяют утверждать, что в основе целенаправленного поведения лежит интегративная деятельность различных участков мозга (Мачинская, 2015).

С развитием все более тонких методов исследования мозга постепенно сложилось понимание того, что «структура» – это, вообще говоря, условно выделяемая сущность. Из того факта, что при разрушении структуры мозга Y в поведении животного наблюдаются особенности y , необязательно следует вывод, что структура Y отвечает за функцию y . Возможны и другие объяснения. Еще Лурия указывал на возможность распада целостной функциональной системы при локальных поражениях мозга (Лурия, 1973). Можно предположить, что область мозга, которую мы интерпретировали, как структуру, на самом деле является зоной, в которой концентрируются отростки нейронов, связывающие в единое целое некую распределенную по мозгу функциональную нейронную группу. Разрушение в этой зоне мозга нарушит связанность этих нейронов и сделает невозможной их скоординированную активность. Это пример так называемого синдрома дисконнекции (подробнее см. (Thiebaut de Schotten et al., 2015), где

подобным образом объясняется и случай пациента НМ). В пользу именно такой интерпретации свидетельствуют и исследования ретикулярной формации, которой изначально приписывали функцию поддержания бодрствования в связи с тем, что разрушения в этой области вызывали сонopodobные состояния (Sastre et al., 1981). Оказалось, однако, что если разрушить с помощью каиновой кислоты тела нейронов в этой области, то подобный эффект не возникает. Это свидетельствовало в пользу того, что в более ранних экспериментах эффекты возникали из-за разрушения проходящих здесь нейронных отростков, а не из-за разрушения «центра бодрствования» (Sastre et al., 1981). Сегодня накоплено большое количество данных позволяющих дифференцировать относительно независимые проявления различных функций (Ахутина & Пылаева, 2008).

В целом, развитие методов регистрации нейронной активности, и особенно методов регистрации нейронной кальциевой активности (которая позволяет непосредственно наблюдать активность отдельных нейронов) привело к установлению факта неомогенности условно выделяемых структур мозга животных (напр., (Ahrens et al., 2013)). По мере внедрения новых методов исследований становится все более очевидным, что каждую когда-то считавшуюся единой структуру оказывается возможным разделить на разные подструктуры. Так, гиппокамп может быть разделен на области CA1, CA2, CA3 и зубчатую фасцию, каждой из которых можно приписать разные функции (например, «выделение паттерна» и «завершение паттерна» – см., напр., (Knierim & Neunuebel, 2016)). У человека принято выделять заднюю и переднюю части гиппокампа, которые, как показали опыты по навигации у лондонских таксистов, изменялись в зависимости от опыта навигации в городе: задний гиппокамп оказывался больше, а передний меньше, чем у контрольной группы без опыта вождения в городе (Maguire et al., 2000). Однако и подструктуры гиппокампа не функционируют как единое целое. Есть, например, данные, которые по мнению авторов являются свидетельством в пользу того, что внутри зубчатой фасции гиппокампа часть нейронов связана с «выделением паттерна», а часть – «завершением паттерна» (напр., (Nakashiba et al., 2012)).

Интересно в этой связи, что даже на рисунке И.П. Павлова, который находится в экспозиции Музея И.П. Павлова в Рязани (Рисунок 1) и на котором показаны «высшие нервные центры в коре головного мозга собаки», видно, что точки разрушений мозга, вызывающие нарушения поведения, связанные с отдельными сенсорными модальностями, в достаточной степени перемешаны, т.е., «нервные центры» «по Павлову» на самом деле не имеют отчетливых границ.



Рисунок 1. Схема И.П. Павлова, показывающая «расположение высших нервных центров в коре головного мозга собак». Разными цветами обозначены различные модальности, в которых обнаруживались нарушения при соответствующих повреждениях: зеленый — зрительная модальность, синий — слуховая и т.д. (Экспозиция музея И.П. Павлова в Рязани, фото А.А. Лазуткина).

Разделение мозга на структуры — это удобное, но весьма условное деление, которое к тому же может меняться в зависимости от различных факторов. Выделение структур мозга можно уподобить делению города на административные районы. Проблема в том, что люди, которые населяют эти районы, не одинаковы по своим поведению и функциям. Они могут быть вовлечены в различные виды деятельности и взаимодействовать с различными

группами других людей. Приблизительно таким же образом дело обстоит и с нейронами какой-либо структуры. Таким образом, главным для понимания работы мозга сегодня становится не структура (морфологическая, гистологическая и др.), а именно нейрон и нейронные группы, распределенные по разным структурам мозга.

В заключение раздела необходимо отметить, что по перечисленным выше причинам (как, по-видимому, и по соображениям этического характера), востребованность структурно-функционального подхода, основанного по большей части на повреждениях отдельных структур, в исследованиях механизмов работы головного мозга заметно падает (Рисунок 2). Этот тренд особенно отчетлив, если учесть экспоненциальный рост числа публикаций по любым другим направлениям нейронауки (Сварник, 2021).

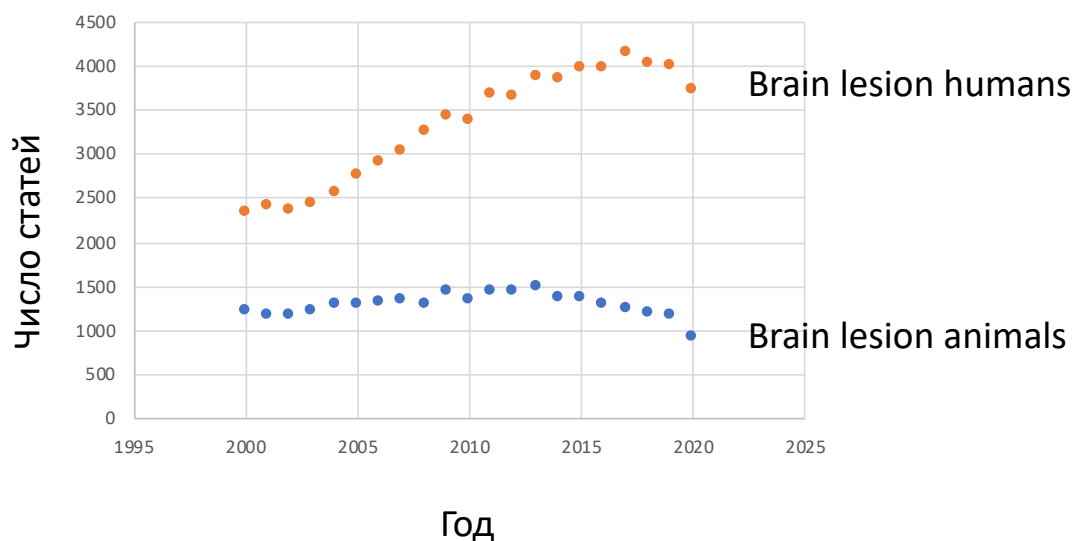


Рисунок 2. Изменение числа публикаций в базе PubMed за последние 30 лет по запросам на слова «brain, lesion, humans» и «brain, lesion, animals» Взято из (Сварник, 2021).

1.1.2. Особенности нейронов

Нейрон, будучи по составу своих основных органелл обыкновенной клеткой, обладает некоторыми существенными особенностями, разительно отличающими его от других клеток организма: в качестве таких отличий должны быть названы

отростки, возможность генерации потенциалов действия и экспрессия большей части генов (Сварник, 2016). Во-первых, нейроны (как и глиальные клетки) обладают отростками, с помощью которых клетка контактирует не только с непосредственным окружением, но и с удаленными на значительные расстояния клетками. При этом клетки нервной системы, с помощью которых мы контактируем с окружающей средой (волосковые клетки «слуха», вкусовые клетки, светочувствительные клетки сетчатки и механо-чувствительные клетки кожи) не имеют отростков (исключение составляют только обонятельные нейроны (Lankford et al., 2020)). Наличие у нейрона отростков известно со времен Сантьяго Рамон-и-Кахаля (DeFelipe, 2002). Однако только в сравнительно недавнее время стали понятны масштабы этого явления. Классические методы графических реконструкций по микроскопическим срезам позволяли выявить только ближайшие к телу клетки проксимальные части отростков. С развитием современных методов построения трехмерных моделей микроскопических объектов стало возможным полностью реконструировать все отростки нейрона и их расположение в мозге (Peng et al., 2021). Оказалось, что каждый нейрон имеет огромное число отростков и число его контактов с другими клетками может достигать десятков тысяч (Yuste, 2011).

Во-вторых, нейроны способны к генерации в аксонном холмике или начальном сегменте аксона потенциалов действия, распространяющихся по телу клетки и по отросткам. При анатомическом единстве нейрона генерация потенциала действия и его распространение вдоль мембраны дает возможность инициировать те или иные изменения в отдаленных от тела клетки участках отростков. В настоящее время накоплено большое количество данных, показывающих, что распространение потенциала действия осуществляется не только по аксону, но и во всех направлениях, в том числе и к дендритам (напр., (Buzsaki & Kandel, 1998)). Это явление получило название обратного распространения потенциала действия. В отличие от других клеток, которые находятся под влиянием только своих непосредственных соседей и сами могут влиять только на свое непосредственное окружение (более отдаленные воздействия

могут осуществляться только посредством кровотока и с гораздо меньшей скоростью), нейрон, благодаря быстрому распространению изменения мембранного потенциала способен взаимодействовать с огромным числом других нейронов по всему организму.

В-третьих, нейроны способны синтезировать наибольшее разнообразие молекул РНК и белков по сравнению с любыми другими клетками организма. В отличие от клеток других типов нейроны способны экспрессировать большую часть генома организма. Например, для мышей было показано, что в головном мозге экспрессируется приблизительно 80% генома (Lein et al., 2007). Сходный уровень экспрессии выявляется и для частных случаев клеток определенного типа, например, для клеток гиппокампа (Taheri & Abusalim, 2025).

То есть, нейроны максимально разнообразны по своему белковому составу, что определяет и разнообразие белкового состава синапсов и самих синапсов (Emes & Grant, 2012). Было также показано, что по транскриптомам нейронов можно выделить около 5300 кластеров-типов нейронов в мозге мыши (Yao et al., 2023).

Таким образом, сложный молекулярный состав цитоплазмы нейрона, по-видимому, обуславливает комплексность его взаимодействий с другими клетками, а также лежит в основе очевидной сегодня неоднородности любой условно выделяемой структуры головного мозга.

В публикациях последних лет часто подчеркивается функциональная неоднородность структур мозга, а в качестве графической репрезентации функционирования головного мозга вместо прежних боксов и стрелочек, символизирующих потоки информации от одних структур к другим (Рисунок 3) (напр., (Chen & Tonegawa, 1997)), как правило, изображают мозаику активных нейронов, распределенных по разным областям мозга (Рисунок 4) (см. например, (Josselyn et al., 2015; Ramirez et al., 2013; Silva et al., 2009)).

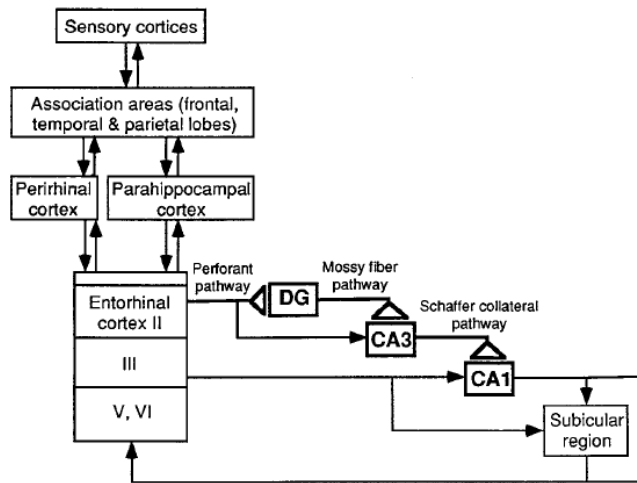


Рисунок 3. Схема работы памяти в мозге мыши, символизирующая различные взаимодействующие структуры (Chen & Tonegawa, 1997).

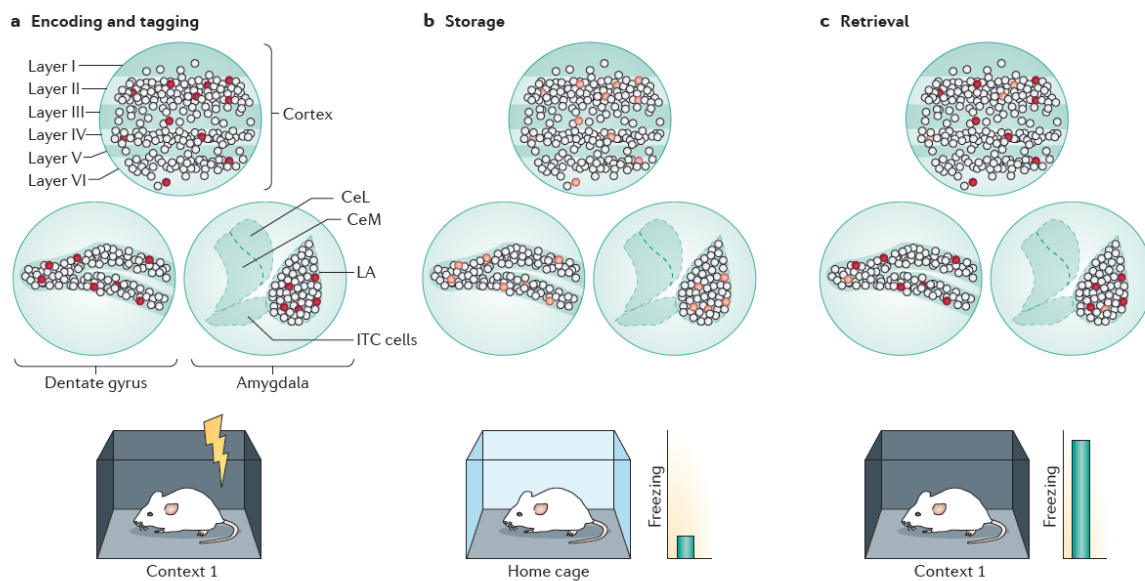


Рисунок 4. Пример мозаичной схемы работы мозга (Josselyn et al., 2015).

Современные биохимические методы показывают, что внутри любой условно выделяемой структуры нейроны различаются по набору экспрессируемых генов, по составу белков в клетках, по связанности с нейронами других структур и по специфичности своей активности, напр. (Janak & Tye, 2015). Нейроны, расположенные в мозге в непосредственной близости друг от друга, могут активироваться специфически по отношению к разным поведенческим актам. Например, «нейрон Хэлли Берри» и «нейрон Матери Терезы» были зарегистрированы с одного и того же микроэлектрода в переднем гиппокампе человека (Quiroga et al., 2005). А в соматосенсорной коре грызунов рядом обнаруживаются нейроны, специфически активирующиеся при запаховой стимуляции и при стимуляции вибрисс (Wang et al., 2015). Для моторной коры кролика было показано, что около 60 процентов пар одновременно зарегистрированных нейронов имеют разную специализацию (Alexandrov et al., 1989). Функциональная неоднородность структур продемонстрирована не только для коры и гиппокампа, она характерна также для ядер миндалины (Janak & Tye, 2015) и для гипоталамуса (Sohn et al., 2013). Только с развитием соответствующих технологий, позволяющих детально увидеть происходящее в мозге, стало очевидно, что то, что выглядело как функционально единое целое (та или иная структура), в действительности таковым не является.

Таким образом, место структуры как фундаментальной единицы функционирования мозга в настоящее время занимает нейрон или нейронная группа, и те или иные функции часто удается ассоциировать именно с нейронными совокупностями.

1.1.3. Понятие функции в психофизиологии и специфическая активность нейронов

Как и многие другие фундаментальные понятия в биологии, понятие функции ускользает от однозначного универсального определения (Canfield, 1990). В применении к нейрону существует множество мнений относительно того, какие функции вообще ему можно приписать (Александров et al., 2017). Нейрон, так же,

как и какая-либо «структура» мозга, не может «анализировать изображение» или «кодировать концепт». Психологов, особенно зоопсихологов, часто обвиняют в антропоморфизме, имея в виду явно или не явно приписываемую животным целесообразность (телеономичность) их поведенческих реакций. Однако и в нейронауке нередко встречается стремление интерпретировать активность мозга, отдельной структуры или даже отдельного нейрона именно в терминах целесообразности. Конечно, если под функцией понимать полезный приспособительный (адаптивный) результат, то такого рода функцию можно ожидать от любого организма, в том числе одноклеточного (Анохин, 1975), но очевидно, что у нейрона не может быть функции в этом смысле.

При этом нейроны демонстрируют специфическую импульсную активность «в ответ на» самые разные внешние события и при самых разных формах поведения (это разнообразие нейронной активности вполне сопоставимо с разнообразием специализаций «структур» мозга, описания которых накопились за прошедшее столетие). У обезьян были найдены нейроны, связанные с намерением совершить действие или определенную последовательность действий (Shima & Tanji, 2000). Нейроны, активные при новизне предъявляемых зрительных объектов описаны у обезьян (Xiang & Brown, 1998) и у крыс (Zhu & Brown, 1995). Также у обезьян были найдены нейроны, активные только при предъявлении фотографий лиц, изображавших определенную эмоцию (Hasselmo et al., 1989). Обнаруживаются даже нейроны, активные при предъявлении иллюзий или иллюзорных контуров (Nieder & Wagner, 1999) и нейроны, активные при «использовании животными когнитивных карт» (O'Keefe, 1999); и др.). У крыс были выявлены нейроны, активные при агрессии (Pond et al., 1977). У обезьян (Rolls et al., 1979); и др.) и у кроликов (Швырков, 1995) удается регистрировать нейроны, активные при достижении конкретных целей. 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 et al., 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) и у макак (Rauschecker et al., 1995). 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 (Tanji et al., 1987; Wong et al., 1982); и др.). У кроликов при пищедобывательном инструментальном поведении зарегистрированы нейроны, активные только при движении нижней челюсти: некоторые при любом, а некоторые только при движении для захвата пищевых объектов (Александров & Гринченко, 1982). Наличие подобной селективности нейронов привело к представлению о существовании нейронов-детекторов, селективно настроенных на определенные параметры сигнала, и командных нейронов, возбуждение которых вызывает целостную реакцию или ее фрагмент (Соколов, 1981). По-видимому, корреляцию между импульсной активностью нейрона и каким-то поведением животного можно обнаружить почти всегда (Ranck, 1973). То есть активность нейронов (и не только нейронов, но и всех клеток организма) приводит к достижению тех или иных адаптивных результатов организма, и в этом смысле у них есть функция.

Данные, полученные при исследовании специфичности импульсной активности отдельных нейронов, свидетельствуют в пользу существования специализации нейронов, однако относительно чего именно специализированы нейроны, остается не вполне понятным. Могут ли быть нейроны памяти или нейроны воображения? В книге «Ритмы мозга» Дж. Бужаки (Buzsaki, 2006) отмечает, что часто нейронаука пытается найти в мозге какие-то психологические конструкторы или процессы, как будто их существование уже доказано психологами.

Сложность поиска отдельных функций структур мозга связана еще и с тем, что при ближайшем рассмотрении функции оказываются перекрывающимися, сложно выделяемыми или, на самом деле, несуществующими (Максимова & Александров, 2016). В качестве иллюстрации можно привести случай отравления угарным газом пациентки DF (Goodale et al., 1991). 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 предъявляемые ей объекты. 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 в эту щель, она разворачивала диск именно так, как это было необходимо для прохождения диска через щель (Goodale et al., 1991). Можно было бы интерпретировать эти результаты как потерю зрения, понимания, осознания, мышления. Все эти описания якобы различных функций имеют перекрывающиеся значения, их трудно отделить друг от друга. Однако они обладают некой общностью – это определенным содержанием, то есть активностью определенной специализированной нейронной группы. В любом случае это всегда «воспроизведение» имеющегося субъективного опыта. И в приведенном случае можно говорить о потере некой специфической группы нейронов или нарушении их связанности, а вероятнее и о том, и о другом. Именно индивидуальный опыт достижения результатов организмом, обладающего нейронами, является неким «общим знаменателем», объективным и эволюционно обусловленным критерием для выделения функциональной специализации нейронов (Швырков, 1995). Под функцией нейрона, таким образом, можно понимать «мгновенную» координацию множества клеток организма, направленных на достижение результата – приспособительного отношения организма к внешнему миру. Этот результат – адаптивное состояние организма – достигается посредством того, что П.К. Анохин назвал функциональной системой – такой многокомпонентной «динамической организации процессов и механизмов», которая обеспечивает организму приспособительный эффект (Анохин, 1975), с. 307). Функциональная система не

ограничена определенной областью мозга и даже всем мозгом – она является понятием общеорганизменного уровня, а нейронные группы составляют только ее часть.

При сопоставлении выученного последовательного поведения с историей обучения животного этому поведению оказывается, что специализация нейронов происходит, по-видимому, на каждом этапе формирования нового опыта, обеспечивающего достижение результата (Александров et al., 1997; Горкин & Шевченко, 1993; Швырков, 1995). И если специализация нейрона или нейронной группы осуществляется относительно того опыта, который приобретается в момент активации этой нейронной группы при непосредственном проживании этого опыта, то эта группа (или ядерная часть группы) будет активна в дальнейшем и при воображении деятельности, связанной с таким опытом, и при воспоминании об этом опыте. Эксперименты с регистрацией активности мозга при прослушивании музыки и при ее мысленном проигрывании или воспроизведении показали, что с точки зрения паттернов нейронной активности эти две ситуации очень сходны (Ding et al., 2019). Аналогичным образом, было показано, что внутренняя речь и обычная также имеют перекрывающиеся мозговые субстраты (Rosen et al., 2000), что свидетельствует в пользу того, что главное здесь – содержание опыта, поддерживаемого определенной нейронной группой. В экспериментах с регистрацией нейронной активности у пациентов при припоминании просмотренных коротких видеофрагментов были зарегистрированы нейроны, активные как при просмотре определенного фрагмента, так и при припоминании именно этого фрагмента (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). И такое опережение свидетельствует в пользу того, что мозг непрерывно актуализирует имеющийся у него опыт в ожидании подходящих ситуаций, что может быть описано как возможное будущее (Знаков, 2022).

Более того, оказалось, что воспоминание о прошлом и воображение будущего также не являются для мозга принципиально разными процессами (Schacter et al.,

2007). Причем пациенты с потерей памяти об эпизодах собственной жизни не могут вообразить собственные будущие события, но обладают семантической памятью и могут представить будущие сценарии, не связанные с личными событиями (Klein, 2013). Пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, имеют сложности не только с припоминанием прошлых событий, но и с конструированием будущих событий, причем наблюдается положительная корреляция между числом упоминаемых деталей из прошлых событий и будущих: чем больше человек может вспомнить о прошлом, тем больше деталей он/она конструирует про будущее (Addis et al., 2009). У пациентов с повреждением гиппокампа и селективной потерей эпизодической памяти также наблюдается перекося в «блуждающих» мыслях: они о чем-то думают не меньше, чем обычные люди, но в отличие от здоровых участников исследования, которые мысленно уходят в далекое прошлое и отдаленное будущее, мысли этих пациентов ограничены текущим моментом или днем (McCormick et al., 2018). Кроме того, такие пациенты даже сразу после того, как их разбудили, реже сообщают о сновидениях, а если сообщают, то не так детально, как обычные здоровые участники (Spanò et al., 2020).

Таким образом, нейронные группы связаны именно с приобретенным опытом, а деление происходящего на получение информации («кодирование»), хранение и воспроизведение на самом деле не имеет под собой реального нейрофизиологического основания. Представление о том, что функционирование мозга может быть исчерпывающим образом сведено к непрерывной опережающей актуализации элементов субъективного опыта (активации соответствующих нейронных групп) и их естественной реорганизации (дифференциации и де-дифференциации индивидуального опыта (Александров, 2006; Александров, 2010)), которая зависит от достижения/недостижения организмом адекватного результата, позволяет вплотную подойти к решению важнейшей фундаментальной проблемы психофизиологии — процессам научения и памяти или процессам формирования индивидуального опыта.

1.2. АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ В ПРОЦЕССЕ НАУЧЕНИЯ

1.2.1. Закономерности научения на уровне поведения индивидов

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 «память станет Розеттским камнем для изучения мозга» (Rose, 2012). Розеттский камень знаменит тем, что на нем высечен один и тот же текст на трех языках: древние египетские иероглифы, демотический египетский язык и греческий язык. Наличие последнего текста позволило приступить к расшифровке иероглифов письменного языка древних египтян, что было невозможно до нахождения Розеттского камня. Память также обладает несколькими сторонами или уровнями изучения, и в то же время лежат в основе всех психических процессов, поскольку индивидуальный опыт является содержанием этих процессов. Таким образом, проблема научения и памяти является актуальной для самых разных направлений психологии.

Большинство психологов согласится с тем, что существуют разные формы научения, однако в вопросе о том, какими свойствами эти разные формы отличаются друг от друга, консенсус отсутствует (Dudai, 2004). Между тем, с точки зрения механизмов функционирования мозга в основе всех разнообразных форм научения лежит один процесс: формирование пространственно-временных паттернов активности нейронных групп.

Научение на поведенческом уровне означает адаптивное изменение поведения в результате опыта. Если изменение в поведении продолжает существовать после завершения опыта, говорят о наличии памяти (Thompson, 1986). Введение понятия адаптивности в определение научения позволяет отделить такие модификации поведения, которые вызваны патологическими отклонениями. 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. Результаты исследования процессов научения и памяти на поведенческом уровне свидетельствуют в пользу существования нескольких видов научения и памяти. Принято, например, выделять недеklarативную (имплицитную) и декларативную (эксплицитную) памяти. Последняя может быть разделена на эпизодическую (часто описываемую в терминах «что, где и когда») и семантическую (смыслы без связи с конкретным эпизодом). На поведенческом уровне был также обнаружен ряд закономерностей научения, самая известная из которых – кривая научения. Она может быть представлена как «производная» от по крайней мере двух процессов, протекающих с разной скоростью: внезапно сложившееся «знание» и более медленно демонстрируемое поведение (Moore & Kuchibhotla, 2022). Процесс научения может быть описан как отбор складывающихся элементов опыта, приводящий к большей дифференцированности опыта как целого (подробнее см. в (Александров, 2006; Александров, 2005)).

1.2.2. Нейробиологические закономерности научения

Научение может быть описано не только на поведенческом уровне, но и на клеточном и внутриклеточном (молекулярно-генетическом) уровнях. На этих уровнях также обнаруживаются процессы, коррелирующие с прогрессом в научении. За всю историю изучения физиологических основ научения и памяти было предложено несколько вариантов объяснения того, что происходит внутри организма при этих процессах. Так сложилось, что в большинстве случаев в этих объяснениях всегда присутствовало представление о некоей сущности – будь то «животные духи» Галена и Декарта (цит. по (Finger, 2001) или «возбуждение», – которая каким-то образом перемещается по мозгу. Согласно концепции Декарта, к примеру, феномен воспоминания можно было бы описать следующим образом. Когда душа что-то 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 как раз и было вызвано присутствием того предмета. Эти поры легче, чем другие, вновь открываются идущими к ним духами, и духи легче в них входят (Декарт, 1989). Если заменить «поры» на синапсы, а «духов» - на возбуждение, то получается вполне современная картина традиционных представлений о природе памяти (Александров, 2005). Согласно этому представлению, если импульсная активность одного нейрона предшествует импульсной 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). Стоит отметить, что выражения «синаптическая эффективность», «синаптическое усиление» и «синаптическая пластичность» используются взаимозаменяемо (Martin & Morris, 2002).

Интересно, что параллельно существует и несколько другое представление о процессах памяти, не отменяющее понимания, 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 (Jimenez et al., 2020). Тогда на первый план выходит вопрос, касающийся того, что происходит с активностью отдельных нейронов при формировании нового опыта.

1.2.3. Изменения импульсной активности нейронов при обучении

Неоднократно было показано, что в процессе обучения нейронная активность подвергается модификациям, причем такие модификации сопровождают поведенческие изменения. Одним из маркеров процесса формирования нового поведения является повышение частоты активности нейронов при обучении. Так, например, было показано, что при выработке условного оборонительного рефлекса у кроликов возрастает фоновая частота проекционных нейронов соматосенсорной коры (Швырков, 1969). Можно предположить, что это изменение происходит на стадии рассогласования при обучении, когда нейроны первоначально

активируются в новом для них составе. В таком случае активность нейронов на самых ранних стадиях обучения (при введении новизны или несоответствии ожидаемого с реальной ситуацией) должна изменяться по сравнению с ситуацией выполнения устоявшегося навыка. При формировании у кроликов «условного мигательного рефлекса» на звук самые ранние стадии обучения (первый день, когда процент правильных реакций начинает расти) 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). Такое снижение не является общим 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, как было показано для задачи навигации, число нейронов, специфически активирующихся во время выполняемой задачи, растет по мере обучения, причем такой рост наблюдается как, например, для нейронов гиппокампа, так и для нейронов ретроспленальной коры (Smith et al., 2012).

Поскольку формирование нового опыта начинается с попыток применить уже имеющийся старый опыт, можно ожидать, что изменениям будут подвергаться в первую очередь те нейроны, которые уже участвовали в реализации предыдущего опыта. Действительно, 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).

Также, в экспериментах на крысах по пищевому инструментальному обучению нажатию на педаль было установлено, 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). Оказалось также, что в миндалине могут обнаруживаться нейроны, повышающие частоту генерации потенциалов действия при самом первом предъявлении нового объекта и снижающие её при последующих предъявлениях (Wilson & Rolls, 1993). Сходным образом к повышению частоты активности нейронов латеральной миндалины приводит и обучение крыс «условно-рефлекторному замиранию» (An et al., 2012). В задаче формирования новой траектории в знакомой среде у крыс было обнаружено, что увеличение частоты активности нейронов в области CA1 гиппокампа происходит без изменения «полей места» - совокупности точек пространства, где наблюдается активация нейрона (Ji & Wilson, 2008). У обезьян в задаче зрительно-направляемого достижения целевого объекта рукой при появлении препятствия или при изменении условий достижения цели происходило как увеличение, так и уменьшение активности нейронов задней теменной области коры (Wise et al., 1998). В то же время существуют данные, согласно которым при обучении новой задаче в восьмирукавном лабиринте у крыс изменения частоты активности, например, нейронов префронтальной коры отсутствовали (Baeg et al., 2007). При этом, однако, оказалось, что при решении животным задачи чередования рукавов восьмирукавного лабиринта функциональная связанность нейронов гиппокампа (оцениваемая по синхронизации импульсной активности) является максимальной именно на ранних стадиях формирования навыка навигации (Baeg et al., 2007). У кроликов в задаче стимуляции вибрисс, обусловливающей мигание при подаче воздуха, было обнаружено, что только первые сессии обучения характеризуются развитием повышенной частоты активации нейронов бочонкового поля коры, которая связана со стимуляцией вибририсс (Ward & Wegner, 2013). Аналогично было показано на крысах, что первые посещения нового рукава восьмирукавного лабиринта (во время первой сессии

обучения) 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 между текущей ситуацией и имеющимся опытом, является, по-видимому, феномен долговременной потенциации (Александров, 2005), заключающийся в том, что высокочастотная электростимуляция отростков нейронов (в норме не имеющая аналогов в мозге) приводит к существенному повышению вероятности активаций других, контактирующих с ними нейронов (Bennett, 2000; Bliss & Lomo, 1973).

1.2.4. Формирование специфической импульсной активности нейронов и специализация

В процессе формирования нового поведения возникает специфическая модуляция нейронной активности в связи с теми или иными поведенческими актами. Другими словами, наблюдается развитие специфических нейронных активаций. Например, развитие пространственных корреляций активности нейронов гиппокампа было выявлено при обучении различению двух обстановок (Smith & Mizumori, 2006). В пищевом инструментальном обучении было показано, что процент нейронов, чья активность модулируется получением пищи, увеличивается в течение обучения (Yu et al., 2012).

Возникновение нейронных активаций, специфических по отношению к поведенческой задаче, происходит формированием опыта. Эксперименты с острой регистрацией нейронной активности, проводившейся у овец в течение последних двух месяцев беременности, показали, что большинство зарегистрированных нейронов обонятельных луковиц (72%) активировалось у них при предъявлении запаха корма (Kendrick et al., 1992). При этом 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 дни 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. При этом число нейронов, активность которых специализирована относительно предъявления корма, снизилось до 11%. Число нейронов, активность которых связана с запахом шерсти взрослых овец и с запахом амилацетата (эфира уксусной кислоты), существенно не изменилось (Kendrick et al., 1992). У крыс по мере исследования новой обстановки число зарегистрированных гиппокампальных нейронов, имеющих специфические активации в определенном месте пространства, увеличивалось (Wilson & McNaughton, 1993). Также у крыс было показано развитие по мере обучения нейронной активности, связанной с определенным направлением движения (Navratilova et al., 2012). У обезьян в задаче манипулирования «сопротивляющимся» рычагом 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 была одинаковой для обоих объектов при их первых предъявлениях, а начинала различаться только с определенных этапов научения (Cahusac et al., 1993). Также изменение условий выполнения задачи в крестообразном лабиринте приводит к изменениям активаций гиппокампальных нейронов у крыс (Eschenko & Mizumori, 2007). В задаче классического обусловливания было показано, что в нейронах слуховой коры морских свинок и крыс происходит развитие специфических активаций на тон определенной частоты (Bakin & Weinberger, 1990; Chavez et al., 2013; Edeline et al., 1993). Развитие специфичной селективности нейронной активности также обнаруживается и для нейронов орбитофронтальной коры и базолатеральной амигдалы при постепенном обучении задаче различения двух запахов (Schoenbaum et al., 1999).

Развитие такой специфической активации нейронов с опытом может выражаться в изменении максимума активации. Так, при первом развитии

специфических активаций относительно в пространстве нейронные «поля места» (т.е., области специфической активации нейронов при попадании животного в определенное место пространства) имеют симметричную форму, а затем максимум активности смещается на момент выхода животного из экспериментального участка (Mehta et al., 2000). Так же 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 et al., 2015). При длительном (в течение месяца) мониторинге кальциевой активности больших популяций гиппокампальных нейронов мышей в знакомом для них линейном треке 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 сформировавшейся специализации (Швырков, 1983). Специализированные относительно какого-либо поведения нейроны обладают высокой стабильностью активаций на протяжении длительного времени (например, (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 (Changeux et al., 1973; Eccles, 1977; Edelman, 1978; Jerne, 1967; Toulouse et al., 1986; Швырков, 1995). С точки зрения инструктивных теорий внешний стимул «записывает» новую информацию, как бы инструктирует группу нейронов о том, какую ей следует проявлять активность. После входа сигнала формируется высокоспецифичный уникальный нейронный паттерн, (которого перед этим не было), соответствующий этому сигналу. В этом случае необходимо предположить, что в момент поступления сигнала необходимо включение некоего

механизма высшего порядка для определения, существует ли уже точно такой паттерн. Наличие такого рода механизма («гомункулуса») представляется сомнительным (Edelman, 1978).

Селективные теории не требуют наличия подобных механизмов, поскольку они исходят из предположения, что приблизительно подходящие клетки уже существуют в мозге, и они лишь отбираются в группу, которая теперь будет связана с данным результативным соотношением организма и среды. Такие клетки формируются и отбираются в процессе всего онтогенеза при взаимном влиянии генетических и средовых факторов (напр., (Александров & Сварник, 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 неактивные или «молчащие» нейроны (нейроны «запаса») (Швырков, 1985). Было показано, что при попадании крысы в новый отсек экспериментального бокса у нее активируются нейроны, не имевшие специфических активаций в уже знакомом отсеке (Frank et al., 2004; Wilson & McNaughton, 1993). При отрезании вибрисс у мышей и наблюдавшейся при этом реорганизации «карты» специфичности нейронной активности в бочонковом поле соматосенсорной коры 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 у кроликов в процессе научения двум последовательным этапам инструментального поведения не происходит изменения числа нейронов, специализированных на более ранних этапах. Это свидетельствует в пользу того, что научение происходит за счет неспециализированных, молчащих нейронов запаса (Горкин, 1987). На возможное существование таких нейронов запаса в корковых структурах указывают и 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 (подробнее см. (Gomez-Climent et al., 2010).

1.2.5. Процесс образования новых нейронов у взрослых особей

Еще одним источником молчащих нейронов могут быть нейроны, появившиеся в мозге относительно поздно, в процессе взрослого нейрогенеза. Явление образования новых нейронов в гиппокампе взрослых млекопитающих и птиц было обнаружено довольно давно (Altman, 1962; Altman & Das, 1965; Cameron et al., 1993; Nottebohm, 1991). Взрослый нейрогенез наблюдается также и 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 «информационной» средой (Kempermann et al., 1997). Хотя есть и данные, указывающие на то, 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). Сначала деление клеток-предшественников в субгранулярной зоне приводит к образованию новых клеток, которые затем мигрируют в слой гранулярных клеток гиппокампа. Большинство этих клеток становится нейронами, посылающими 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 приводит к нарушениям процессов образования новой памяти (Deng et al., 2009), 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, при условии, 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 значение новых нейронов для процессов обучения можно считать общепризнанным (Александров, 2005). 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). Сопоставление у мышей скорости приобретения навыка нахождения скрытой платформы в водном лабиринте Морриса с последующим припоминанием этого места на следующий день показало, что быстрое научение коррелирует с меньшим временем, проведенном в этом месте при поиске отсутствующей платформы (Gradari et al., 2016).

Интересно, что, процесс нейрогенеза у взрослых млекопитающих выражен достаточно сильно, главным образом, только в двух структурах мозга: в субвентрикулярной зоне боковых желудочков, новые клетки которой мигрируют в обонятельные луковицы, и в 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). Взрослый нейрогенез также обнаруживается в гипоталамусе (Cheng, 2013) и в пириформной коре (напр., (Yuan et al., 2014). Однако гипотеза о наличии в коре нейронов, появившихся в процессе взрослого нейрогенеза, встречает не только поддержку, но и возражения и не является общепринятой (Nacher & Bonfanti, 2015).

1.2.6. Вариативность импульсной активности нейронов

Вариативность нейронной активности также изменяется с течением обучения. Например, стабильность «полей места» гиппокампальных нейронов области CA1 крысы увеличивается от первого к третьему дню нахождения в определенном рукаве восьмирукавного лабиринта (Frank et al., 2004). Так же было показано, 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, 1999).

Процессы формирования нового поведения также характеризуются изменением функциональной связанности нейронов, или скоординированности их активности. Так, например, у крыс начальные стадии обучения новой задаче в восьмирукавном лабиринте коррелируют с высокой функциональной связанностью между попарно сопоставляемыми нейронами префронтальной коры (Baeg et al., 2007). С течением 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 обучение

сопровождается также изменениями паттернов межнейронных координаций (Jeanne et al., 2013).

В самом широком смысле нейробиологическим основанием научения можно считать возникновение определенного, специфического, пространственно-временного паттерна активности в конкретной популяции нейронов. Для обозначения таких совокупностей нейронов используются разные термины: группа, система, ансамбль, сеть, цепь или констелляция нейронов. Причем в формировании такого паттерна активности участвуют, по-видимому, как новые неспециализированные нейроны, так и нейроны, уже имевшие специфические активации. Следовательно, на нейронном уровне воспроизведение чего-то выученного 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 (Chang et al., 1994; Jog et al., 1999; Margoliash, 1986; Горкин & Шевченко, 1990). При регистрации нейронной активности у крыс, обученных нахождению пищи в шести-рукавном 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. В новой задаче некоторое количество нейронов изменяло свою импульсную активность, однако после повторного помещения крысы в шести-рукавный лабиринт эти нейроны демонстрировали такую же, специфическую по отношению к данному рукаву, активность, как и с самого начала. То есть 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 существенно выше у тренированных на такое предъявление животных, чем у контрольных (Kobatake et al., 1998). Оказалось также, 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 так же, как и до введения ацетилхолина, на фоне этого общего повышения просматривалась связь активности с определенным актом - нажатием на педаль. При прекращении подведения ацетилхолина структура активности данного нейрона полностью восстанавливалась (Безденежных, 1983). Специфическая активность нейронов может сохраняться (на фоне измененной частоты) некоторое время и при его физическом повреждении (Созинов et al., 2014).

Есть основания думать, что для «закрепления» на нейронном субстрате пространственно-временного паттерна активности, сложившегося в процессе обучения, необходимо, чтобы он поддерживался в активном состоянии в течение определенного периода времени. Довольно давно было замечено, что электроконвульсивное воздействие или электрошок вызывают у животных ретроградную амнезию в тех случаях, если воздействие наносится в течение 10-12 секунд после краткого обучения (Chorover & Schiller, 1965; Tenen, 1965). Известно, что электрошоковое воздействие (в частности, электрошоковая терапия) приводит к развитию ретроградской 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, 1976). У человека подобные симптомы наблюдаются и в ряде других ситуаций: 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 какого-то 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).

1.2.7. Консолидация приобретенного опыта

Поддержание пространственно-временного паттерна активности на нейронном субстрате приводит, по-видимому, к изменению внутриклеточных процессов в нейронах, инициируемых активностью NMDA-рецепторов. Эти рецепторы, видимо, работают как детекторы совпадений активности нейронов, поскольку для их активации необходимы, по крайней мере, два фактора: деполяризация мембраны и связывание этих рецепторов с глутаматом и глицином (Bibb et al., 2010). Т.е., необходимы, во-первых, событие, связанное с собственной активностью (деполяризация мембраны) и, во-вторых, 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 могут приводить к потере необходимой стабильности паттернов активности нейронных групп. Активность вторичных посредников приводит к изменению экспрессии генов в нейронах (напр., (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 немедленных ранних генов (напр., (Анохин, 1997). Известно достаточно много немедленных ранних генов; характерными представителями могут служить *c-fos*, *fra-1*, *fos-B*, *c-jun*, *jun-B*, *jun-D*, *c-myc*, *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 идентифицирован 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; Müller et al., 1984). Поскольку факторы роста вызывают переход клетки из фазы G₀ в фазу G₁ 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 найдено, 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 (Bartel et al., 1989; Curran & Morgan, 1985; Greenberg et al., 1985; Greenberg & Ziff, 1984; Greenberg et al., 1986; Lau & Nathans, 1985, 1987; Müller et al., 1984). 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 клеточной мембраны, приводящей к потоку Ca^{2+} внутрь клетки (Curran & Morgan, 1986; Morgan & Curran, 1986). Авторы предположили, что *c-fos* играет связующую роль между активностью рецепторов на мембране и долговременными адаптивными изменениями в транскрипции генов, т.е. изменениями 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 получила подтверждение в последующих экспериментах по изучению влияния метразола (вещества, вызывающего судороги) на индукцию *c-fos* в мозге мышей и крыс (Dragunow & Robertson, 1988b; Morgan et al., 1987; Saffen et al., 1988). Было показано, что и у контрольных животных, не подвергавшихся никакому воздействию, экспрессия *c-fos* детектируется 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 (Douglas et al., 1988; Dragunow & Robertson, 1987; D. M. Labiner et al., 1993; Teskey et al., 1991), а также в постсинаптических нейронах заднего рога спинного мозга крысы после физиологической стимуляции первичных сенсорных нейронов (S. P. 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 (S. P. Hunt et al., 1987; Morgan et al., 1987). «Продолжительная» (длительностью более одного дня) долговременная потенция, вызываемая высокочастотной, неестественной стимуляцией, запускающей процессы пластичности (Abraham & Goddard, 1983; Bliss & Collingridge, 1993), положительно коррелировала с индукцией гена *c-fos* (Abraham et al., 1993; Demmer et al., 1993; Kaczmarek & Nikolajew, 1990; Nikolaev et al., 1991; Worley et al., 1993), в отличие от «краткой» долговременной потенциации, условия вызывания которой отличались от условий вызывания «продолжительной» долговременной потенциации (Douglas et al., 1988; Dragunow et al., 1989; Wisden et al., 1990).

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

Описанные выше свойства немедленных 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; Black et al., 1987; Curran & Morgan, 1987; Goelet et al., 1986). Это предположение было вскоре подтверждено в последующих экспериментах, показавших, что уровень *c-fos* мРНК повышается в головном мозге животных непосредственно после процесса обучения (Kaczmarek & Nikołajew, 1990; Tischmeyer et al., 1990; Анохин, 1989; Малеева et al., 1990; Малеева et al., 1989).

Впервые экспрессия этого гена при обучении была описана в коре головного мозга крыс при формировании навыка активного избегания в автоматизированной челночной камере (Малеева et al., 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 et al., 1990). Повышенная экспрессия этого гена в гиппокампе при данном обучении была показана и другими авторами (Kaczmarek & Nikołajew, 1990). Задача активного избегания, в которой нажатие на рычаг приводило к прекращению

электроболевого раздражения, также вызывала 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 (Grimm & Tischmeyer, 1997; Tischmeyer et al., 1990). Экспрессия *c-fos* была также описана в базальных ядрах Meynert при научении крыс пассивному избеганию электроболевого раздражения в затемненном отсеке (Zhang et al., 2000). Экспрессия немедленного раннего гена *c-fos* была также показана в экспериментах, когда животные подвергались неизбежаемому электроболовому раздражению в определенной среде и/или после предъявлении звукового тона (Beck & Fibiger, 1995; Campeau et al., 1991; Melia et al., 1996; Milanovic et al., 1998; Radulovic et al., 1998; Smith et al., 1992). 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) тому, что после звукового сигнала следует электроболовое раздражение. При этом уровень мРНК *c-fos* в коре превышал уровень мРНК *c-fos* в гиппокампе (Melia et al., 1996; Smith et al., 1992).

Помимо электроболевого раздражения, и другие виды негативного воздействия и связанное с ними обучение также вызывают экспрессию Fos. Так, в переднем мозге цыплят (вентральном гиперстриатуме) 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 ципленка закрыт, то экспрессия наблюдается преимущественно в контралатеральном полушарии (Anokhin et al., 1991). Увеличение экспрессии этого гена было показано в стволе мозга (Haupt 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, 1996). 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 число Fos-положительных нейронов в этой области увеличивается (Swank et al., 1995). Это означает, что экспрессия Fos вызывается не введением вещества, а формированием аверсии. Еще одним примером научения, связанного с элиминацией негативного воздействия, вызывающего экспрессию Fos, может служить модель мигания у кролика в ответ на раздражение струей воздуха, следующим за звуковым сигналом (Carrive et al., 1997; Irwin et al., 1992). 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 (Anokhin & Rose, 1991; Bertaina & Destrade, 1995; Bertaina-Anglade et al., 2000; Vann, Brown, & Aggleton, 2000; Vann, Brown, Erichsen, et al., 2000; Малеева et al., 1990). 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 et al., 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, Brown, Erichsen, et al., 2000), а также в передних таламических ядрах, подставке гиппокампа и прелимбической коре (Vann, Brown, & Aggleton, 2000).

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 & 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 предпочтения к объекту, предъявляемому в сенситивный 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). У крысят (14 – 21 постнатальный день) формирование поведения замирания 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 при формировании не только индивидуально специфичного, но также и видоспецифичного опыта, связанного с искусственно созданными ситуациями.

Помещение животных в новую для них среду вызывает ориентировочно-исследовательское поведение, направленное, в том числе, на поиск и установление безопасных точек пространства, называемых «домашними базами» (Eilam & Golani, 1989). Было показано, что такое обучение также сопровождается экспрессией гена *c-fos* (Anokhin et al., 1991; Badiani et al., 1998; Handa et al., 1993; Hess et al., 1995b; Kerr et al., 1996; Montero, 1997; Radulovic et al., 1998; Staiger et al., 2000; Wirtshafter et al., 1998). 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., 2000). 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, Brown, McCabe, et al., 1995; 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 обучения животных (различия в мотивации, целях,

моторном обеспечении и прочем), 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 & Hamassaki-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 пищедобывательной 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 (Filipkowski et al., 2000; Mack & Mack, 1992; Melzer & Steiner, 1997). 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 стволе 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 ольфакторных долях головного мозга происходило при формировании навыка различения запахов у крыс (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 необходимо отметить, что ситуаций, при которых активировалась бы только одна структура и вся целиком (а не распределенные по мозгу наборы нейронов), по-видимому, не бывает. Создание трехмерных реконструкций экспрессии Fos в нейронах всего головного мозга мышей после формирования нового опыта показало наличие вовлекающихся в эти процессы нейронов по всему мозгу (Roy et al., 2022).

1.2.8. Временные рамки внутриклеточных изменений при обучении

Время начала экспрессии гена *c-fos*, по-видимому, не зависит от модели обучения: 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 & Nikołajew, 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 (Campeau et al., 1991). Форма пространственного обучения при котором, крысы научались находить в водном «лабиринте» спасительную платформу, сопровождается повышением уровня *c-fos* мРНК через 30 минут после окончания обучения в гиппокампе и энторинальной коре (Guzowski et al., 2001).

Развитие новых методов позволило установить некоторые детали 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 условнорефлекторному 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 также были установлены для нейронов коры через несколько часов после исследования новой обогащенной среды у мышей (Rampon et al., 2000).

Продолжительность экспрессии гена *c-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 Meynert 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, Brown, Erichsen, et al., 2000), а также в передних таламических ядрах, подставке гиппокампа и прелимбической коре (Vann, Brown, & Aggleton, 2000).

Затухание экспрессии Fos в течение нескольких дней обучения происходит постепенно и по-разному в разных моделях. Повторяющееся в течение 2 дней электроболевое раздражение в определенной экспериментальной клетке вызывает достоверно меньшую, чем после первого сеанса, экспрессию *c-fos* в гиппокампе,

миндалине 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 содержания белка Fos не наблюдалось в гиппокампе, миндалине и кортикальных структурах, когда животные помещались в новую среду ежедневно в течение 5 дней (Milanovic et al., 1998). В задаче инструментального пищедобывательного поведения уменьшение числа структур, экспрессирующих Fos, происходило по мере улучшения навыка в течение 5 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 8 ежедневных сессий научения активному избеганию электроболевого воздействия увеличение уровня мРНК *c-fos* в головном мозге животных, даже плохо обучившихся данному навыку (т.е. получавших большое количество электроболевого раздражения), не происходило (Kaczmarek & Nikolajew, 1990). Хэндлинг на 10 день уже не вызывает увеличение уровней мРНК *c-fos*, например, в миндалине (Campeau et al., 1991). Затухание экспрессии Fos может происходить по-разному в разных структурах мозга. Например, в модели пищевого инструментального поведения на 5 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-ой день после начала обучения и единственным отличием было увеличение времени, проведенного в экспериментальной клетке (Castro-Alamancos et al., 1992). Если обучение контекстуальному замиранию продолжалось 3 ежедневных сессии, а еще через 3 дня предъявлялась 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). При этом в зависимости от характера новизны меняется и характер распределения Fos-положительных нейронов в головном мозге: изменение места объекта по сравнению с запомненным вызывает больше нейрогенетических изменений в областях гиппокампа, а появление нового объекта в старом месте – в пириринальной коре (Mendez et al., 2015).

Более полным доказательством того, что формирование нового опыта требует экспрессии немедленного раннего гена *c-fos*, являются эксперименты по блокированию этой экспрессии при научении. 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 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).

Так же были 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 отклонениями, 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 непространственной задаче Т-образного лабиринта поведение мутантных животных не отличалось достоверно 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 немедленного раннего гена *c-fos* при научении, позволяет сделать два основных вывода. Во-первых, экспрессия этого гена необходимо сопровождает любые модели научения. Кроме гена *c-fos*, индукция и других немедленных ранних генов (напр., *zif268*, *arc*) в ответ на одинаковые мембранные события также обнаруживается в ситуациях обучения и формирования памяти, благодаря общим центрам связывания на промоутерных участках (Davis et al., 2003). Всего известно около 30-40 немедленных 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 позволяет предполагать наличие зависимости между экспрессией ранних генов и изменениями в импульсной активности нейронов.

1.2.9. Связь изменений импульсной активности нейронов с внутриклеточными изменениями

Данные о связи нейронной пластичности, выражающейся в изменении импульсных характеристик нейронов или их координации, и экспрессией гена *c-fos* весьма обширны. 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, 1988), и 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 – 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 сахарина (Chang & Scott, 1984), и в тоже время, экспрессия Fos избирательно наблюдалась при предъявлении сахарина (Swank & Bernstein, 1994). Области локализации нейронов, изменявших импульсную активность при предъявлении знакомых зрительных объектов при анестезии (Zhu & Brown, 1995) и без (Zhu, Brown, & Aggleton, 1995), перекрывались с областями экспрессии Fos после такого научения (Zhu, Brown, McCabe, et al., 1995). Формирование материнского поведения у овец сопровождалось появлением нейронов в обонятельных луковицах, специфически изменявших импульсную активность при предъявлении запаха ягненка (Kendrick et al., 1992), и показывающих экспрессию *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 et al., 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 inferior colliculus (Ehret & Fischer, 1991), соответствующих тем, которые имели данные специализации, установленные при регистрации импульсной активности нейронов (Romand & Ehret, 1990; Stiebler & Ehret, 1985).

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 всего организма. Известно, что транскрипционный фактор *c-Fos*, продукт раннего гена *c-fos*, регулирует экспрессию так называемых поздних генов, содержащих AP-1 элемент (см. обзор в (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 (напр., (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 по времени 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, когда формируются специализации нейронов относительно филогенетически древних функциональных систем. Действительно, экспрессии Fos была обнаружена в мозге мышат до и после рождения (Kasik et al., 1987; Smeyne et al., 1992). В части структур мозга происходило дальнейшее увеличение экспрессии Fos, однако к постнатальному дню 10 - 15 экспрессия значительно падала (Smeyne et al., 1992). Экспрессия Fos была также обнаружена в нервной системе мышей в пренатальном развитии на 12-18 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. Zhang с соавторами (Zhang et al., 2000) показали, что с возрастом увеличивается число попыток, за которые происходит научение избеганию электроболевого раздражения в затемненном отсеке, и в то же время, и 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 при этом 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 результаты показали эксперименты по введению апамина – полипептида, улучшающего научение и память (Messier et al., 1991). У мышей, которым после второй сессии научения инструментальной пищедобывательной задаче был внутрибрюшинно введен апамин, наблюдалось увеличение Fos-экспрессии в гиппокампе, по сравнению с животными, которым был введен физиологический раствор или апамин, но 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 – состояния, приводящего к установлению нового фенотипа (Kaczmarek & Kamińska, 1989) или состояния «компетенции», т.е., готовности к фиксации участия нейрона в новом поведенческом акте (Анохин & Судаков, 1993). Также это предположение перекликается с концепцией D.F. Clayton (D. F. Clayton, 2000) об экспрессии Fos как «геномном потенциале действия». 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 (напр., (Swadlow

& Hicks, 1997; Шерстнев, 1972), 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 (Badiani et al., 1998; Graybiel et al., 1990), кокаина (Graybiel et al., 1990; Moratalla et al., 1993; Pich et al., 1997), никотина (Pich et al., 1997), морфина (Bontempi & Sharp, 1997; Sharp et al., 1995), 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 дофаминергических рецепторов (Robertson et al., 1989). Такие, более грубые нарушения микросреды нейронов, как механические повреждения тканей мозга (Dragunow et al., 1990; Dragunow & Robertson, 1988a; Herrera et al., 1993; Hughes et al., 1993; Ruppert & Wille, 1987; Ruzdijic et al., 1993; Sharp et al., 1989; Weiser et al., 1993; White & Gall, 1987) или ишемия (Jørgensen et al., 1989; Onodera et al., 1989) также приводят к экспрессии Fos. Следовательно, можно предположить, что при научении изменения микросреды молчащих нейронов (Шерстнев, 1972), с одной стороны, связаны с появлением у них специфических активаций, а с другой – с экспрессией ранних генов (и, 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).

«Закрепление» изменений пространственно-временных паттернов активности нейронных групп происходит при участии генетического аппарата клетки и связано с белковыми и структурными изменениями. Уже довольно давно было показано, что при обучении в нейронах происходит увеличение содержания РНК (Hyden & Egyhazi, 1962) и белков (Hyden & Lange, 1969). Причем изменения РНК после обучения были также продемонстрированы для глиальных клеток (Hydén &

Egyházi, 1963). Кроме того, 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. В настоящее время участие глиальных клеток, например, астроцитов в процессах нейропластичности было показано с помощью оптогенетических подходов (Maltsev et al., 2023). Приблизительно в это же время было показано, что подавление синтеза белков приводит к нарушениям процессов формирования памяти (Davis & Squire, 1984; Flexner et al., 1963; Flexner et al., 1962; Stork & Welzl, 1999). У брюхоногих моллюсков аплизий введение коротких последовательностей РНК от обученных аплизий необученным животным приводило к ускорению приобретения нового опыта, а при добавлении этих РНК к изолированным нейронам, участвующим в этом научении, увеличивало возбудимость этих клеток (Bédécarrats et al., 2018). 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.

1.2.10. Изменение морфологической связанности нейронов

Также многократно было показано, что научение сопровождается морфологическими перестройками, которые требуют молекулярно-генетических изменений, причем экспрессия немедленных 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 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 участниками 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 (Hüfner et al., 2011). Сформированные после обучения структурные изменения вероятно дают 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, синтезом 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, и 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 вовлечен 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).

При этом необходимо отметить, что процессы функционирования живых организмов отличаются высокой изменчивостью или вариабельностью на всех уровнях рассмотрения: поведенческом, клеточном, субклеточном, структурном. Известно, что поведение даже относительно простого живого организма часто варьирует спонтанно и в достаточно широких пределах (Непомнящих, 2010, 2011). Спонтанные вариации поведения нелинейной природы были продемонстрированы, в том числе, и у беспозвоночных (Brembs, 2011). Вариабельность спонтанной активности как нейронов в отдельности, так и мозга в целом также неоднократно описана (Fox & Raichle, 2007; Palva & Palva, 2011; Plenz & Thiagarajan, 2007). 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.

1.3. ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ПРИ НАУЧЕНИИ И РЕКОНСОЛИДАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ

На поведенческом уровне эффекты влияния нового запоминания на уже запомненное (ретроактивная интерференция), а равно и наоборот (проактивная интерференция) (Loftus & Pickrell, 1995), известны уже давно. Если эти процессы имеют скорее негативный характер, то принято говорить об интерференции, если

положительный, то в некоторых случаях – о «переносе». Несмотря на давнюю историю исследований в этой области, вопрос о том, какие процессы лежат в основе этих феноменов, остается открытым (подробнее см. в (Созинов & Александров, 2022)). При этом кажется очевидным, что эти эффекты могут быть связаны с определенной связанностью «взаимодействующих» элементов опыта, то есть с их состояниями, которые могут быть описаны как «актуализированность» или актуалгенез (Александров, 2006). Однако в дополнение к этому в элементе опыта может возникать возвратная или повторная актуализация. Довольно давно возникло предположение, что определенный элемент памяти может непрерывно переходить из активного (актуализированного) состояния в неактивное («хранившееся») и обратно (Lewis, 1979). Представление, что эта возвратная актуализация может быть связана с реорганизацией опыта, получило распространение относительно недавно.

Термин реконсолидация (как процесс повторной стабилизации памяти после извлечения) впервые был предложен в 1997 году (Przybylski & Sara, 1997), хотя к этому времени уже были накоплены данные, демонстрирующие такого рода феномены (Анохин et al., 1997). Известно, что извлечение памяти в новой ситуации требует синтеза новых белков для того, чтобы первоначальная память не стерлась (K Nader et al., 2000). Также было показано, что степень новизны при извлечении памяти может отражаться во внутриклеточных процессах, то есть молекулярные изменения во время консолидации и реконсолидации могут отличаться (Berman & Dudai, 2001). Однако если явление реконсолидации объединить с представлением об опережающей активности нейронных групп имеющегося опыта, то оказывается, что процесс научения – это непрерывная актуализация и реорганизация имеющихся групп, то есть, как было замечено, консолидации никогда не заканчиваются (Dudai, 2012). А значит вопрос, который требует изучения, – это насколько глубоко процесс научения затрагивает имеющийся опыт, и от чего это зависит.

Таким образом, любое приобретение нового опыта может быть рассмотрено и как научение чему новому, и как интерференция нового и уже имеющегося, и как

реконсолидация имеющегося при приобретении нового. В литературе существует множество описаний эффектов, связанных с феноменом научения и памяти. Однако целостной общей концепции научения, объединяющей разноуровневые описания процессов, происходящих в нейронных группах и проявляющихся в поведенческих феноменах, до настоящего времени предложено не было. Представляется необходимым рассмотреть все эти феномены в рамках единой концепции системной психофизиологии через анализ временных периодов вовлечения различных нейронов и мозга в целом в реорганизацию имеющегося опыта и формирование приобретаемого опыта на фоне различных видов демонстрируемого поведения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

2.1.1. Животные

В работе использовались капюшонные крысы Long-Evans обоих полов, массой 200-300 грамм. На время проведения эксперимента животных помещали в индивидуальные клетки. Обучение разного рода новым навыкам проводилось после периода адаптации. С момента начала обучения животные экспериментальных групп находились на пищевой или питьевой депривации. Потеря веса за период обучения не превышала 20%. Животные группы контроля находились в домашних клетках вивария в течение всего экспериментального периода и имели свободный доступ к пище и воде.

2.1.2. Школьники

В исследовании процессов реактивации и реорганизации знаний в области естественно-научных предметов принимали участие ученики седьмых классов (12-15 лет) нескольких подмосковных школ. На проведение данного исследования были получены письменные согласия родителей школьников, участвующих в данном исследовании (представлены в электронной форме). Все участники исследования из сравниваемых групп обучались по предмету «Биология» под руководством одного и того же учителя в параллельных классах; по предмету «Физика» – также под руководством одного и того же учителя в параллельных классах.

2.1.3. Студенты

В исследовании реактивации и реорганизации опыта компьютерной игры типа «квест» принимали участие студенты московских вузов ($n=32$, возраст от 19 до 32 лет, медианный возраст – 21 год; 62% – женщины,), не имеющие выраженных неврологических нарушений, с нормальным или скорректированным зрением. За

участие студенты получали денежное вознаграждение или дополнительные баллы по учебной дисциплине. Участники экспериментов также заполняли опросники по шкале «Аналитизм русифицированную и адаптированную версию опросника «Шкала аналитичности–холистичности» (Апанович et al., 2017) и проходили тест «Стандартные прогрессивные матрицы Дж. Равена» онлайн.

2.2. МЕТОДИКИ ФОРМИРОВАНИЯ НОВОГО ОПЫТА

2.2.1. Открытое поле для животных и его модификации

Тест открытого поля и тест на предпочтение объектов у крыс проводился в клетке размером 50 x 50 см с тремя белыми и одной прозрачной стенкой. Во время теста на предпочтение объектов в эту клетку на пол прикрепляли две разные пластиковые игрушки размером около 5 см.

2.2.2. Инструментальный пищедобывательный навык нажатия на педаль у животных

Экспериментальная клетка, содержала две автоматические кормушки, расположенные в углах передней стенки, и две педали, находящиеся в противоположных углах дальней стенки клетки. Вне клетки находилась кнопка экспериментатора, нажатие которой позволяло подавать кормушку с пищей в любое время. Поведение животных регистрировалось при помощи цифровой видеокамеры. Анализ видеозаписи поведения был осуществлен с использованием программы Easy track light 1.0.3.

Животные предварительно обучались пищедобывательному поведению нажатия на педаль на одной стороне клетки. Животные одной экспериментальной группы обучались данному навыку поэтапно (группа «5 этапов»). Поэтапное обучение в течение 5-ти дней включало следующие этапы: в первую 30-минутную экспериментальную сессию (первый день) животные получали пищу за нахождение рядом с кормушкой, во второй день - за отворот головы в сторону педали, в третью экспериментальную сессию - за отход от кормушки, далее, на четвертый день - за подход к педали, затем, на пятый - за нажатие на педаль.

Животные другой экспериментальной группы обучались данному навыку одноэтапно (группа «1 этап»). Одноэтапное обучение также проводилось в течение 5-ти дней, но на протяжении всего этого времени животные получали пищу лишь в случае нажатия на педаль. После приобретения данного навыка животные обеих групп тренировались в выполнении этого пищедобывательного поведения в течение последующих пяти дней. После стабилизации навыка на первой стороне экспериментальной клетки животные должны были в течение последней 30-минутной экспериментальной сессии обучиться аналогичному навыку на второй стороне клетки (с использованием противоположных педали и кормушки). При этом педаль и кормушка на первой стороне экспериментальной клетки не функционировали.

2.2.3. Инструментальный питьевой навык у животных

Инструментальное питьевое поведение заключалось в том, что животное проводило вибриссной подушкой (либо левой, либо правой) по краю рычага для получения порции воды в размере 20-30 мкл (группа «инструментальное питьевое»). Обучение данному виду поведения проходило поэтапно пять дней в течение 30-минутных ежедневных сессий: на первом этапе порция воды выдавалась в случае, если животное находилось рядом с поилкой; на втором этапе – животное отворачивалось от поилки; на третьем – животное подходило к середине клетки; на четвертом этапе – подходило к рычагу; на пятом этапе – крыса осуществляла контакт с рычагом (контролировалось визуально). В качестве контрольной группы мы обучали в течение такого же времени другую группу животных неинструментальному питьевому навыку, который заключался в том, что животное обучалось находить воду на полке, где была расположена поилка (колодец с водой диаметром 3 см) (группа «неинструментальное питьевое»). В этой ситуации от животных не требовалось выполнения инструментального акта использования вибрисс как условия доступа к порции воды. Животные обеих групп осуществляли приобретенные виды питьевого поведения в течение еще шести дней. Обучение животных проводилось на фоне питьевой депривации: животные

получали свободный доступ к воде в домашней клетке только в течение 30 мин. ежедневно после сессии обучения. После каждого сеанса обучения животных помещали на 5 мин. в экспериментальную клетку пищевого навыка (где в дальнейшем они обучались пищедобывательному навыку) для привыкания к данной обстановке. За 24 часа до сессии пищевого обучения у животных забирали корм из домашней клетки для создания пищевой мотивации обучения пищевому навыку. В последний экспериментальный день животных помещали на 30 мин. в экспериментальную клетку пищевого навыка, содержащую педаль и кормушку, для обучения пищедобывательному навыку нажатия на педаль (размеры педали позволяли осуществлять нажатие любым способом, в том числе путем залезания на педаль). Нажатие на педаль приводило к появлению порции пищи в кормушке (кубик сыра размером 3х3х3 мм). Данное пищевое поведение не требовало использования вибрисс как условия достижения результата (в отличие от питьевого поведения, приобретенного ранее). Через 75 мин. после окончания сессии обучения пищедобывательному навыку животных усыпляли ингаляционным наркозом (эфиром) и декапитировали.

2.2.4. Навык решения логической задачи в компьютерной игре типа «квест» у студентов

Участники экспериментов играли в компьютерную игру, в поле которой находился целевой объект – гараж А (Рисунок 5), в который нужно было поставить машинку, выполнив определенные действия, и нецелевой объект – гараж В, который не открывался ни при каких действиях игрока. Гараж В, находившийся на второй стороне игрового поля, где не было светофоров, был введен для оценки поискового, ориентировочно-исследовательского поведения.



Рисунок 5. Схема прохождения этапов компьютерной игры типа квест. Красным обозначен целевой объект (гараж А).

Гараж открывался только при условии соблюдения правил прохождения светофоров, которые нужно было установить участнику, причем обучение происходило в несколько этапов. Давалась следующая инструкция на каждом этапе: «Ваша задача - найти нужную последовательность действий для открытия гаража и завести машинку в гараж максимальное число раз за 5 минут.» На первом этапе светофоры отсутствовали и гараж открывался при приближении к нему. На втором этапе на маршруте находился только светофор «красный/зеленый», на третьем этапе – добавлялся еще светофор «квадрат/треугольник». На последнем этапе, чтобы гараж открылся при приближении машинки, участникам предварительно было необходимо принять правильное решение относительно каждого из двух светофоров. Например, проехать/остановиться на зеленый/красный сигнал первого светофора (светофор К/З) или проехать слева или справа в зависимости от появления квадрата или треугольника на светофоре номер два (светофор К/Т).

2.2.5. Актуализация знаний у школьников

Для исследования были выбраны два предмета естественно-научного профиля: физика и биология. Проверялось главным образом, помогут ли промежуточные краткие процедуры для реактивации памяти (тесты-двухвопросники), предлагаемые учащимся непосредственно перед началом освоения нового материала, улучшить воспроизведение материала по этим предметам впоследствии. Все сравниваемые группы проходили обучение по одной учебной программе (учебно-методическому комплексу). Наборы тесты-двухвопросники были созданы и предъявлялись с использованием современных цифровых технологий (планшетов) или на бумаге. Для этого на платформе «Андроид» была написана программа для планшета, позволяющая участникам исследования отвечать на необходимый набор вопросов. Каждый участник экспериментальных групп получал индивидуальный планшет. В одной школе все тесты-двухвопросники были предъявлены только на бумажном носителе, участники исследования должны были от руки вписать правильный ответ. Все тесты-двухвопросники представляли собой вопрос открытого типа, поскольку именно для такого рода вопросов было показано ранее для студентов, что такие тесты-вопросники способствуют воспроизведению материала в дальнейшем (S. Greving & T. Richter, 2018). Вопросы для тесты-двухвопросники были подготовлены на основе учебников, рекомендованных для 7 классов: учебник «Биология» (авторы Латюшин В.В., Шапкин В.А.) и учебник «Физика» (Перышкин А.В.). Выбор учебников был согласован с учителями соответствующих предметов в участвующих школах. Всего было подготовлено 99 вопросов по предмету Физика и 56 вопросов по предмету Биология. На основании этих вопросов в дальнейшем совместно с преподавателями-предметниками были отобраны те из них, которые составили тесты-двухвопросники по обоим предметам.

В ходе исследования школьники проходили в течение трех/четырех недель краткие реактивации памяти по предмету «Биология» в начале урока по физике и краткие реактивации памяти по физике в начале урока по биологии (группы «Несовпадение»), либо наоборот: биология перед биологией и физика перед

физикой (группы «Совпадение»). Всего предлагалось четыре теста-двухвопросника по биологии и четыре теста-двухвопросника по физике. Каждый тесты-двухвопросники состоял из двух вопросов открытого типа. Например: «В физике допускается при измерении неточность, ее называют ...» или «Класс Земноводные включает в себя животных, приспособленных к жизни на ...». Школьникам предметы «Биология» и «Физика» могли преподаваться либо в один день, либо в разные дни (группа «8 часов» и группа «24 часа»). Воспроизведение пройденного материала по физике оценивалось с помощью контрольной работы, которая включала в себя все основные темы седьмого класса, либо при помощи пост-экспериментальных заданий открытого типа как по физике, так и по биологии.

2.3. КАРТИРОВАНИЕ НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ НАУЧЕНИИ У ЖИВОТНЫХ

Для исследования экспрессии раннего гена *c-fos* после последней экспериментальной сессии крысы помещались в домашние клетки на 1ч 15мин, после чего их усыпляли ингаляционным наркозом эфиром и декапитировали. Непосредственно после этого мозг животных был извлечен и заморожен в жидком азоте. Животные контрольной группы (группа «контроль») были взяты из домашней клетки непосредственно перед декапитацией.

Экспрессию гена *c-fos* оценивали в ретроспленальной коре по наличию продукта его экспрессии – белка Fos. Ретроспленальная кора (от -4 мм до -5 мм от брегмы) была выбрана для анализа, поскольку эта область коры головного мозга крыс характеризуется относительно большим числом нейронов, электрическая активность которых специфически связана с выполнением данного пищедобывательного навыка, а в качестве контрольной бралась часть моторной коры (от +2,5 мм до +3,5 мм от брегмы), в которой число таких нейронов относительно невелико (Александров et al., 1997). Приготавливались фронтальные криостатные срезы различных структур головного мозга крыс толщиной 20 мкм. После фиксации в 4% параформальдегиде и промывки буферным раствором срезы помещались в установку для иммуногистохимической реакции (Sequenza

Immunostaining Center, Shandon, UK) и преинкубировались в фосфатном буфере с добавлением 2,5% нормальной козьей сыворотки для снижения неспецифического окрашивания. Инкубация с первичными антителами (AB-5, oncogene Science, USA) в разведении 1:2000, по 95 мкл на стекло, проводилась в течение 18-20 часов при комнатной температуре. После инкубации с первичными антителами срезы были промыты и инкубированы со вторичными антителами (Vectastain Elite ABC KIT, Vektor, USA) в разведении 1:200, по 95 мкл на стекло. Инкубация проводилась в течение двух часов. После промывки стекла со срезами были инкубированы со стрептавидин-биотиновым комплексом (Vectastain Elite ABC KIT, Vektor, USA), а затем помещались в штативы для выявления пероксидазной реакции диаминобензидином (Sigma, USA). После появления окраски (через приблизительно 7 мин) срезы были дегидратированы проведением через серию спиртов восходящей концентрации и ксилол, а затем заключены под покровные стекла.

Срезы оцифровывались при увеличении $\times 10$ на микроскопе Olympus BX-50 с помощью CCD-камеры (Nikon DMX-1200) и вводились в компьютер для анализа распределения иммуноположительных клеток в мозге. Окрашенные клетки в исследуемых областях мозга были подсчитаны на компьютере с помощью морфометрической программы Image Pro 3.0 (Media Cybernetics Inc., USA). Для оценки статистической достоверности различий поведенческих показателей и процентов Fos-положительных нейронов в ретроспленальной коре у животных разных групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. При сопоставлении двух зон мозга использовался критерий Вилкоксона.

2.4. РЕГИСТРАЦИЯ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ У ЖИВОТНЫХ В ПРОЦЕССЕ НАУЧЕНИЯ

Обучение проводилось в клетке инструментального поведения (MedAssociates, USA), оборудованной двумя педалями и кормушкой,

расположенной на противоположной от педалей стенке. Клетка была оснащена видеокамерой (Plexon, USA), закрепленной на верхней панели.

Имплантация микроэлектродов проводилась под общей анестезией до начала обучения. В качестве общего анестетика при проведении эксперимента мы использовали золетил 100 (50 мг/1 кг), разведенный в NaCl 0,9% (0,2 мл) с рометаром 2% (0,45 мл/1 кг). В ходе операции по имплантации электродов осуществлялось поддержание постоянной температуры тела ($37^{\circ}\text{C} \div 38^{\circ}\text{C}$) наркотизированного животного. Винт из нержавеющей стали, который служил дополнительной опорой при закреплении базы с электродами, вкручивался в череп. Далее с помощью бормашины высверливалось отверстие диаметром 1,5 мм и удалялась твердая оболочка мозга. Трепанационное отверстие заполнялось вазелином. База с микродрайвером устанавливалась в области ретроспленальной коры (Р 4,5; L 1,0) и фиксировалась зубным цементирующим раствором (Stoetling). Крысам были хронически имплантированы 16 платино-иридиевых электродов ($d=15$ мкм), закрепленных в единый микродрайвер (Korav, Hungary), позволяющий варьировать глубину их введения. Было осуществлено общее заземление для системы электродов и электрический сигнал дифференцированно фильтровался для получения активности единичных нейронов ($154 \text{ Hz} \div 8.8 \text{ kHz}$).

Обучение было начато после реабилитационного периода через одну неделю после операции. Каждую крысу по отдельности переносили из ее домашней клетки в экспериментальную комнату, где была расположена камера инструментального обучения. По окончании каждой сессии крыс возвращали в домашние клетки. Для каждого животного до начала обучения проводилась одна сессия привыкания к инструментальной клетке. В ходе этой сессии пищевые пеллеты (45 mg, Dustless Precision Pellets, TSE System, Germany) находились в кормушке в свободном доступе. Длительность каждой сессии составляла 30 мин. Обучение крыс происходило поэтапно (экспериментатором подкреплялось поведение, соответствующее данному этапу, с помощью пульта дистанционного управления системы подачи пищевых пеллет) с конечной целью – нажатие на педаль для

получения пищевой награды. Регистрация нейронной активности производилась как в успешных, подкрепляемых актах, так и в неуспешных.

Видеорегистрация поведения животного проводилась в течение каждой сессии с начала обучения при помощи программного пакета CinePlex (Plexon, США). Анализ данных проводился с использованием CinePlex Editor (Plexon, USA). При оценке поведения животного в ходе каждой сессии мы выделяли начало и конец следующих поведенческих актов: подход к педалям, нажатие на правую/левую педаль, подход к кормушке, захват пищевой пеллеты, стойка, груминг.

Аmplифицированный сигнал с каждого электрода оцифровывался (40kHz) и обрабатывался с помощью многоканальной установки MAP (Plexon, USA). Единичные нейроны выделялись с использованием программного пакета Offline Sorter (Plexon, USA) в процессе визуализации комбинаций паттернов потенциалов действия на основании их форм. Правильность сортировки единичных нейронов верифицировалась при построении гистограмм распределения межспайковых интервалов, которые при верном разделении не содержали последовательных потенциалов действия в течение рефрактерного периода 2 мс. Времена потенциалов действия единичных нейронов и выделенных поведенческих актов импортировались для дальнейшего анализа в программу NeuroExplorer (Plexon, USA). Анализ нейронной активности в поведенческих актах был основан на интервальных гистограммах (цена деления 50 мс), построенных относительно выделенных событий в клетке инструментального обучения. Нейрон классифицировался нами как специфичный по отношению к задаче, если было зарегистрировано превышение его активности в одном из выделенных актов более чем на 50% относительно средней частоты данного нейрона на всем протяжении периода его регистрации.

2.5. РЕГИСТРАЦИЯ СУММАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА У ЧЕЛОВЕКА

Регистрация суммарной активности мозга у участников эксперимента по поиску логических закономерностей решения задачи в компьютерной игре типа

квест проводилась с помощью ЭЭГ. В качестве индифферентного электрода использовались объединённые электроды, расположенные на сосцевидных отростках. Контактное сопротивление находилось в пределах 10 кОм. Частота дискретизации для сигналов ЭЭГ – 250 Гц. Верхняя граница полосы пропускания регистрирующей системы – 70 Гц, нижняя - 0.1 Гц. Частота работы режекторного фильтра – 50 Гц (ЭНЦЕФАЛАН, Россия). Цифровая обработка сигнала производилась с помощью программного обеспечения данного оборудования (ЭНЦЕФАЛАН, Россия). Для оценки спектральной мощности выделялся период длительностью одна секунда перед одним из событий принятия решения на светофорах. Проводилось сопоставление спектра мощности ЭЭГ у участников с различной степенью успешности освоения этой игры, а также сопоставление спектра мощности ЭЭГ между ситуациями (старая ситуация и новая) на двух светофорах у одних и тех же участников. В качестве уже имеющегося опыта бралось поведение на светофоре «красный/зеленый», где участники исследования должны были остановиться на красный сигнал и ехать на зеленый. В качестве нового опыта участники должны были обнаружить, что по сигналу «квадрат» надо ехать направо, а по сигналу «треугольник» - налево.

Таким образом, методические психофизиологические подходы включали в себя несколько уровней рассмотрения: от внутриклеточных, происходящих в нейронах при научении, до общемозговых и поведенческих.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты экспериментов по сопоставлению процессов специализации нейронов относительно приобретаемого опыта и нейрогенетических изменений в головном мозге животных при формировании нового опыта

Для задачи сопоставления процессов изменения экспрессии генов в нейронах и формирования их импульсной активности при научении были проведены серии экспериментов по картированию транскрипционного фактора Fos (продукта

экспрессии раннего гена *c-fos*) после разных стадий научения (Svarnik et al., 2005). Число Fos-положительных нейронов было подсчитано в ретроспленальной коре, моторной коре и гиппокампе у животных трех экспериментальных групп поэтапного пищедобывательного поведения: группы «формирование» (только что сформировавшие навык нажатия на педаль после ранее сформированного навыка подхода к педали), группы «рассогласование» (несформировавшие навык нажатия на педаль после ранее сформированного навыка подхода, случайные пробные акты нажатия на педаль намеренно не подкреплялись) и группы «реализация» (животные, сформировавшие данный навык более пяти дней назад) (Рисунок 6). Число Fos-положительных нейронов в указанных областях сопоставлялось с числом таких нейронов в группе пассивного контроля из домашней клетки.

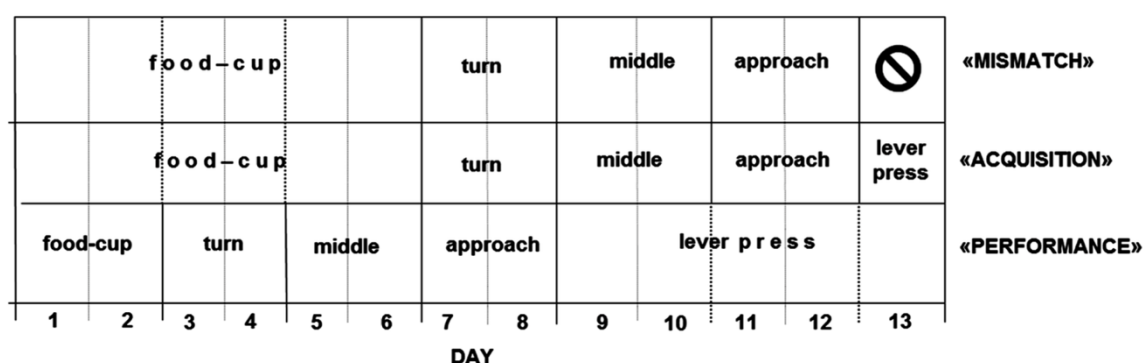


Рисунок 6. Схема обучения, иллюстрирующая три экспериментальные группы: «рассогласование» (mismatch), «формирование» (acquisition), «реализация» (performance) (из (Svarnik et al., 2015)).

Поведение во время заключительной сессии обучения было классифицировано в соответствии со следующими категориями: ранее изученное, но неэффективное поведение; эффективное поведение с использованием педали (новое); исследовательское поведение. Комбинации этих категорий

использовались для различения стадий научения: “рассогласования”, “формирования” и “реализации” инструментального поведения (Рисунок 7).

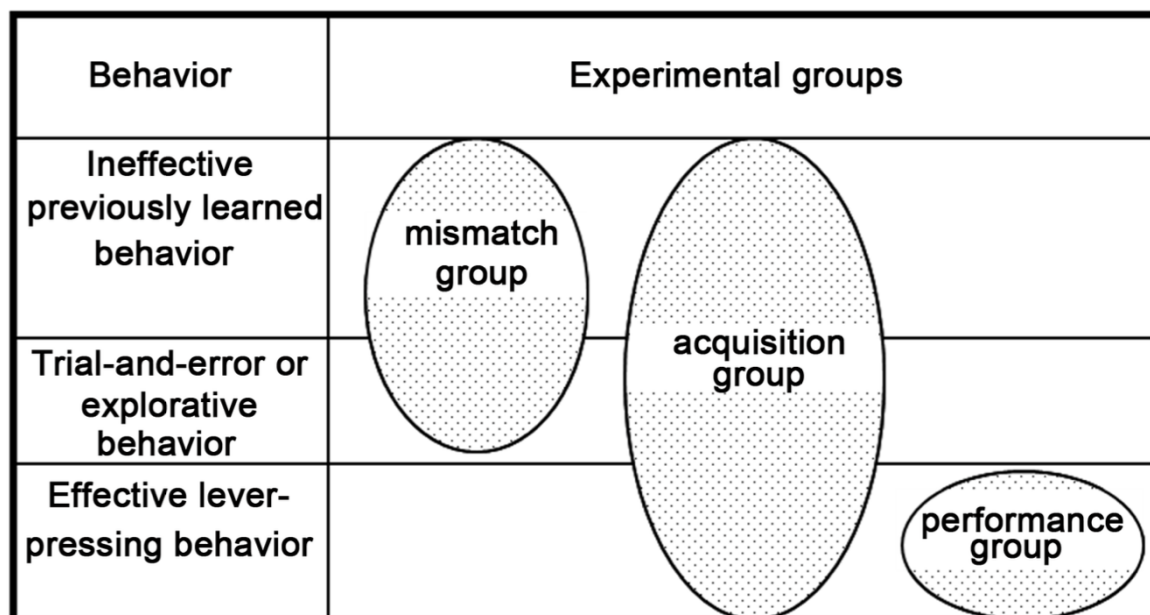


Рисунок 7. Три класса поведенческих актов у животных трех групп: «рассогласование» (mismatch), «формирование» (acquisition), «реализация» (performance) (взято из (Svarnik et al., 2015)).

Крысы из группы “рассогласование” демонстрировали неэффективное (т.е. не подкрепляемое пищей) поведение подхода к педали (ранее выученное) и исследовательское поведение. Крысы группы “формирование” демонстрировали неэффективное поведение подхода к педали, исследовательское поведение и эффективное (т.е. подкрепляемое) поведение нажатия на педаль. Крысы из группы “реализация” демонстрировали эффективное поведение нажатия на педаль. Визуализация частоты различных поведенческих актов в течение 30-ти минутной заключительной сессии представлена на Рисунке 8. Было проанализировано число проверок кормушек и число нажатий на педаль во всех группах. Во время заключительной сессии животные из группы “рассогласование” осуществили 136 ± 9 проверок кормушек.

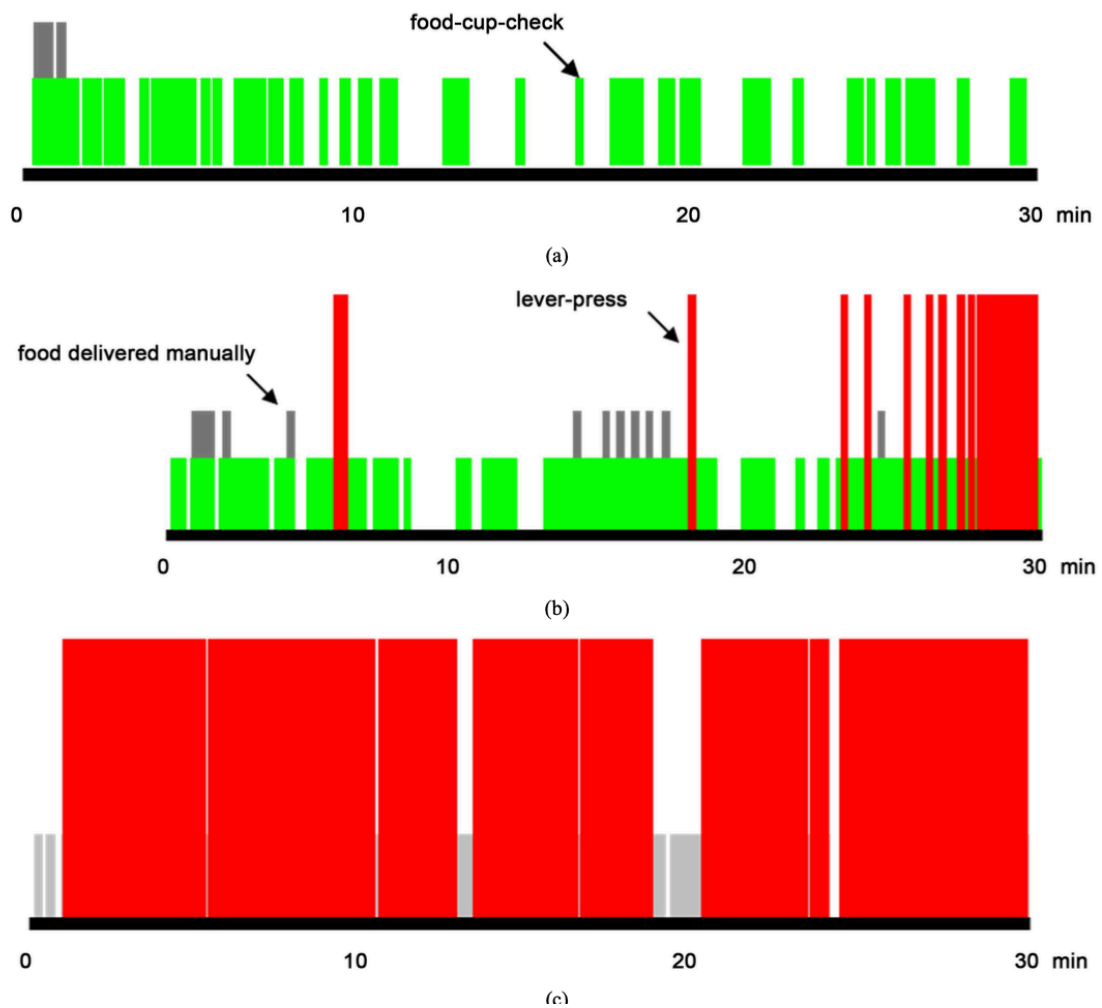


Рисунок 8. Частота различных поведенческих актов у животных трех экспериментальных групп: а) – «рассогласование»; б – «формирование»; с – «реализация». Нажатие на педаль – красный, проверка кормушки – зеленый, подача кормушки экспериментатором – серый. Взято из (Svarnik et al., 2015).

Эти животные достоверно реже проверяли кормушки, чем животные из группы «формирование» (критерий Манна-Уитни, $z = 3,36$, $p < 0,01$) (Рисунок 9). Однако число проверок кормушек в течение первой половины сессии не различалось между крысами группы «рассогласование» (88 ± 4) и крысами группы «формирование» (110 ± 11) (критерий Манна-Уитни, $z = 1,99$, $p = 0,05$). Не было

выявлено достоверных различий и в числе проверок кормушек между животными из группы «реализация» (261 ± 33) и группы «формирование» (271 ± 21).

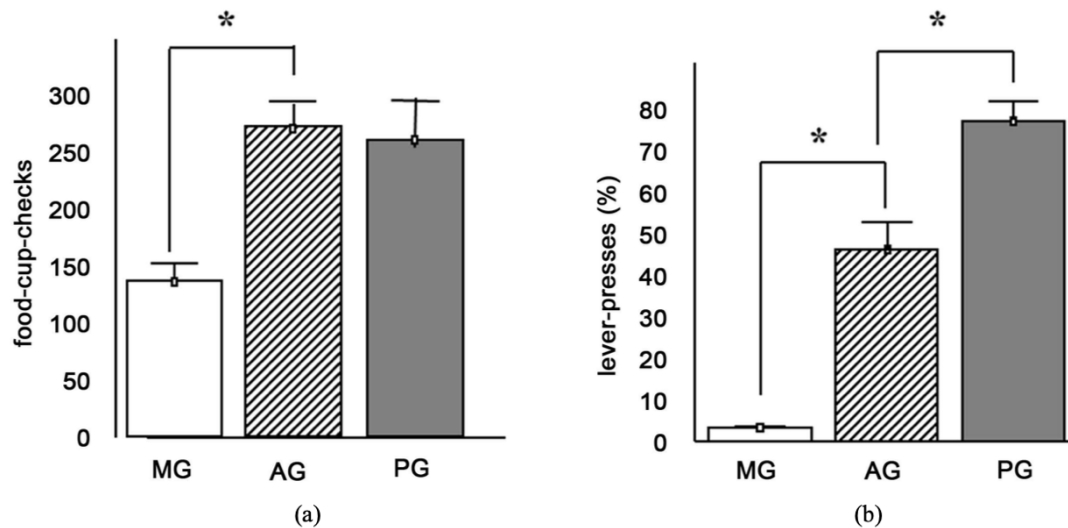


Рисунок 9. Сравнение числа актов проверок кормушек (a) и актов нажатия на педаль (b) у трех экспериментальных групп: «рассогласование» (белые столбики, MG), «формирование» (заштрихованные столбики, AG), «реализация» (серые столбики, PG). Взято из (Svarnik et al., 2015).

Крысы из группы «формирование» научились нажимать на педаль. Это поведение развилось после периода осуществления неподкрепляемого поведения подхода к педали. У крыс этой группы наблюдалось значительное увеличение количества нажатий на педаль во второй половине заключительной сессии ($59,2\% \pm 8,1\%$ правильных попыток) по сравнению с первой половиной ($23,8 \pm 3,8\%$) (критерий Вилкоксона, $z = 2,52$, $p < 0,05$). Средний процент правильных попыток (нажатий на педаль) для крыс этой группы составил $45,4\% \pm 6,2\%$ (Рисунок 8). Крысы из группы «реализация» интенсивно нажимали на рычаг ($76,1\% \pm 3,7\%$ нажатий) (Рисунок 8b) и выполнили значительно больше правильных актов, чем животные из группы «формирование» (критерий Манна-Уитни, $z = 2,90$, $p < 0,01$).

Для оценки вовлечения нейронов в формирующуюся нейронную группу проводили иммуногистохимические процедуры по картированию белка Fos в нейронах. Средний процент Fos-положительных ядер (от общего числа клеток) в ретроспленальной коре крыс группы “формирование” ($23,6 \pm 2,3$; среднее \pm SEM) был значительно выше, чем у животных группы “реализация” ($12,0 \pm 1,5$) (критерий Манна-Уитни, $z=2,78$, $p < 0,01$). Однако крысы группы “реализация” показали значительно более высокий средний процент Fos-положительных нейронов по сравнению с животными “контрольной” группы ($3,6 \pm 0,6$; критерий Манна-Уитни, $z=2,89$, $p < 0,01$). Не было выявлено различий в плотности Fos-положительных клеток между левым и правым полушариями ни у контрольных, ни у экспериментальных животных (критерий Вилкоксона, $z=1.29$, $p < 0.198$). Распределение *c-fos*-положительных нейронов в правом полушарии ретроспленальной коры по слоям приведено в Таблице 1 (примеры микрофотографии срезов мозга см. также на Рисунке 10).

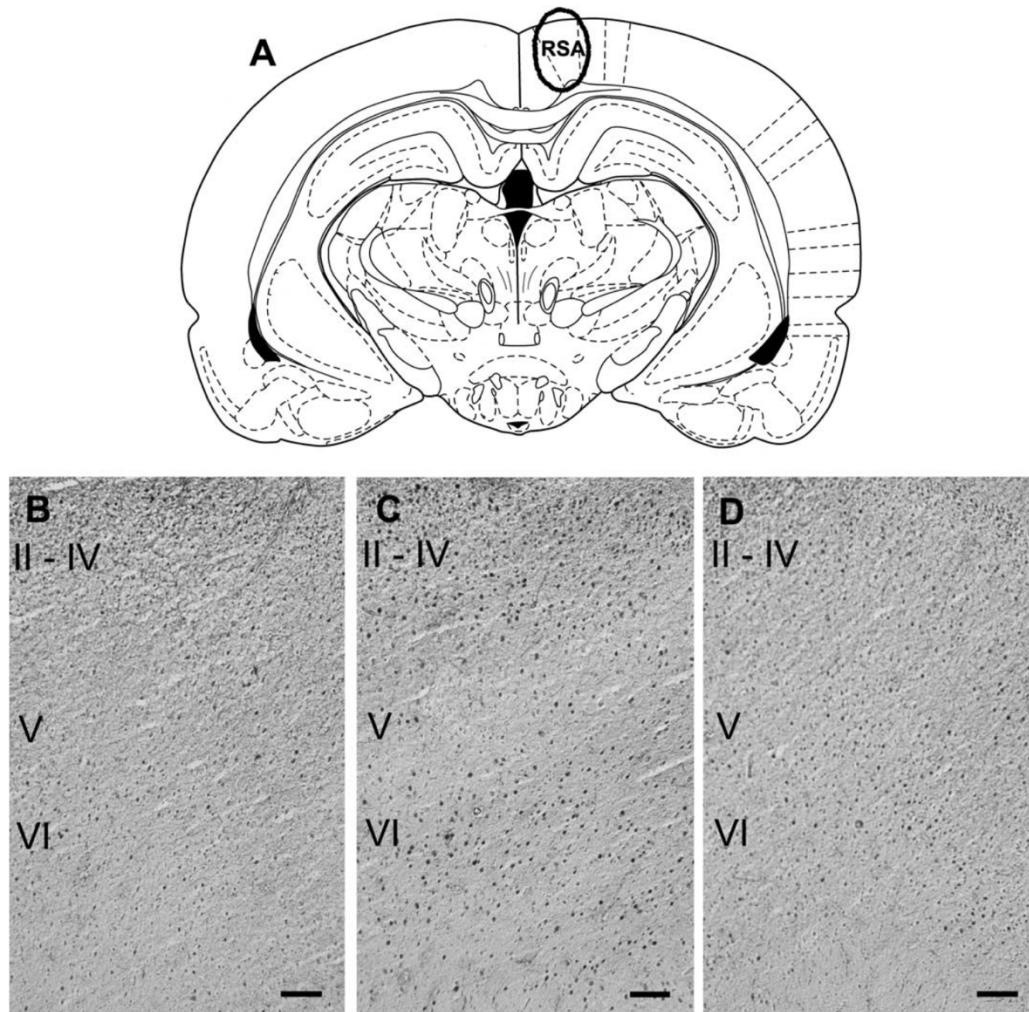


Рисунок 10. А – диаграмма фронтального среза на уровне 4,16 мм назад от брегмы (из (Paxinos & Watson, 1997)). В, С, D – микрофотографии фронтальных срезов, указывающие на область ретросплениальной коры (RSA), агранулярную, и микрофотографии, показывающие количество иммуноположительных клеток в RSA контрольной группы (В), группы «формирование» (С), группы «реализации» (D) животных. На рисунке (А) из изображен шкала 100 мкм. Взято из (Svarnik et al., 2015).

Верхние кортикальные слои (II–IV) содержали значительно больше Fos-положительных нейронов, чем нижние слои (V–VI) для всех групп (критерий Вилкоксона, $z=2,20$; $z=2,37$; $z=2,20$ соответственно, $p < 0,05$). Среднее число Fos-

положительных нейронов в слое V существенно не отличалось от слоя VI для всех групп: «формирование», «реализация» и контроль (критерий Вилкоксона, $z=1,18$, $z=0,11$, $z=0,31$ соответственно; $p > 0,05$).

Таблица 1. Распределение *c-fos*-положительных нейронов по слоям ретроспленциальной коры у трех групп животных: «формирование» (верхняя строка), «реализация» (средняя строка) и «контроль из домашней клетки» (нижняя строка) (взято из (Svarnik et al., 2005)).

	Layers		
	II–IV	V	VI
Acquisition group	599.7±75.9	195.6±13.2	236.1±15.0
Performance group	396.5±55.8	120.7±14.1	134.8±16.6
Control group	131.2±32.9	22.8±6.4	32.2±11.8

У животных из групп «формирование» и «рассогласование» доля Fos-положительных нейронов оказалась достоверно выше (критерий Манна-Уитни, $z=2,78$ для обеих групп; $p < 0,01$), чем у животных группы «реализация». Животные группы «формирование» по количеству Fos-положительных нейронов не отличались достоверно от животных группы «рассогласование» (критерий Манна-Уитни, $z=0,95$; $p=0,343$) (Таблица 2).

Таблица 2. Плотность *c-fos*-положительных клеток в 1мм^3 и процент *c-fos*-положительных нейронов от общего числа нейронов в ретроспленциальной коре головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ).

	Плотность в 1 мм², медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)
КОНТР	26 (21; 41)	3,3% (2,3; 5)
РСГЛ	177 (162; 200)	21,2% (17,5; 24)
ФРМ	202 (159; 246)	24,5% (17,5; 29)
РЛЗ	99 (90; 147)	11% (9; 16)

Средний процент *c-fos*-положительных нейронов в моторной коре существенно не различался между экспериментальными группами: группой «формирования» ($3,6 \pm 1,6$; среднее значение SEM), группой «реализация» ($5,2 \pm 1,9$) и «контрольной» группой ($2,6 \pm 0,4$) (критерий Краскал-Уоллиса ANOVA, $\chi^2=2,08$; $df=2$; $p=0,556$). Кроме того, не было обнаружено различий в количестве *c-fos*-положительных клеток между левым и правым полушариями контрольных или экспериментальных животных (критерий Вилкоксона, $z=1.29$, $p=0.198$). Послойное распределение *c-fos*-положительных нейронов в моторной коре правого полушария приведено в Таблице 3 (см. также Рисунок 11 с микрофотографиями срезов мозга).

Таблица 3. Распределение *c-fos*-положительных нейронов по слоям моторной коры у трех групп животных: «формирование» (верхняя строка), «реализация» (средняя строка) и «контроль из домашней клетки» (нижняя строка) (взято из (Svarnik et al., 2005)).

	Layers		
	II–IV	V	VI
Acquisition group	12.4±5.4	9.3±2.9	20.1±6.9
Performance group	37.1±18.9	21.7±9.4	38.4±16.6
Control group	13.3±4.4	9.5±2.7	19.0±5.4

Группы не различались по количеству *c-fos*-положительных нейронов в слоях II–IV, слое V и слое VI (критерий Краскал-Уоллиса, ANOVA, $\chi^2=2,06$, $df=2$; $\chi^2=1,41$, $df=2$; $\chi^2=0,64$, $df=2$ соответственно, $p=0,05$).

Оказалось, что все группы животных, включая группу «рассогласование», не различаются по плотности Fos-положительных клеток ни в одном из слоев II–IV, V или VI моторной области (критерий Краскал-Уоллиса; $\chi^2=2,06$, $df=3$; $\chi^2=1,41$, $df=3$; $\chi^2=0,64$, $df=3$ соответственно; $p>0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4. Плотность Fos-положительных нейронов в 1мм³ и процент Fos-положительных нейронов от общего числа нейронов в моторной коре головного мозга животных групп «контроль» (КОНТР), «рассогласование» (РСГЛ), «формирование» (ФРМ) и «реализация» (РЛЗ).

	Плотность в 1 мм ² , медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)	Процент, медиана (ниж. квартиль; верх. квартиль)
КОНТР	16 (13; 23)	2,5% (2; 3)
РСГЛ	22 (7; 69)	2,5% (0,8; 9)
ФРМ	19 (8; 22)	3% (1; 3)
РЛЗ	26 (14; 46)	3,4% (2; 6)

Также не было обнаружено различий в количестве *c-fos*-положительных клеток между слоями в группе «формирование» (критерий Фридмана ANOVA, $\chi^2=2,89$, $df=2$, $p=0,236$), группа «реализация» (критерий Фридмана ANOVA, $\chi^2=3,63$, $df=2$, $p=0,163$) и контрольная группа (критерий Фридмана ANOVA, $\chi^2=2,17$, $df=2$, $p=0,337$).

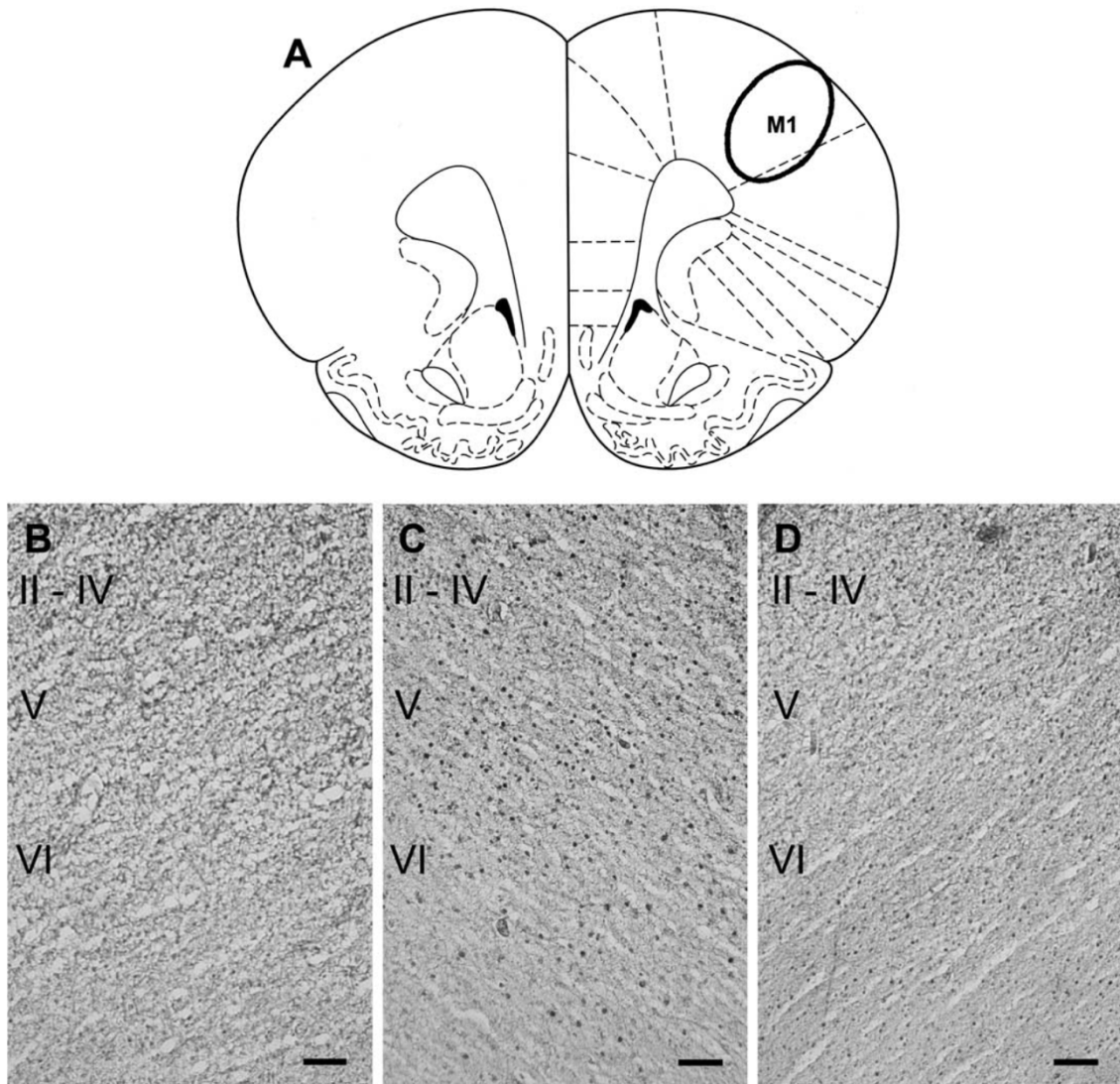


Рисунок 11. Диаграммы фронтальных срезов, указывающие на область моторной коры (M1), и микрофотографии, показывающие количество иммуноположительных клеток в данной коре контрольной группы (B), группы «формирование» (C), группы «реализации» (D) животных. На рисунке (A) из (Paxinos & Watson, 1997) изображен фронтальный разрез на уровне 3,2 мм вперед от брегмы. Шкала 100 мкм. Взято из (Svarnik et al., 2005).

У группы «формирование» обнаружилось значительно больше Fos-положительных клеток (от общего числа клеток в области интереса) в ретроспленальной коре, чем в моторной коре (критерий Вилкоксона, $z=2,37$, $p < 0,05$) (Рисунок 12). Не было достоверной разницы в процентном содержании *c-*

fos-положительных клеток между ретросплениальной и моторной корой в группе «реализация» (критерий Вилкоксона, $z=1,57$, $p=0,116$), а также у животных «контрольной» группы (критерий Вилкоксона, $z=1,47$, $p=0,141$).

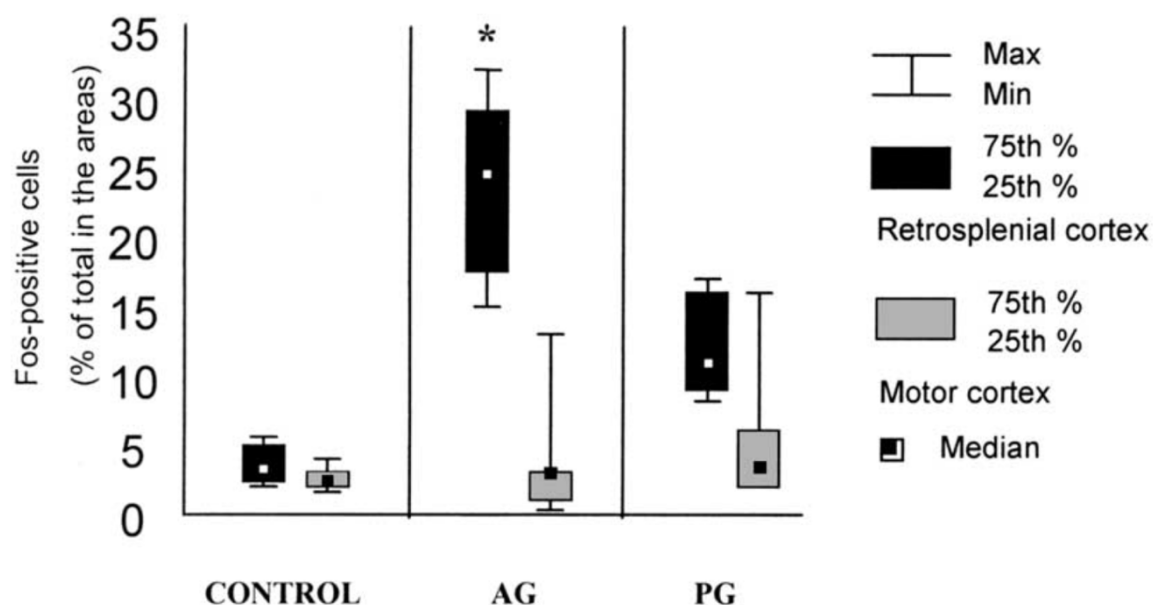


Рисунок 12. Процент Fos-положительных нейронов в ретросплениальной коре и в моторной коре контрольной группы, группы «формирования» (AG) и группы «реализация» (PG). * $P<0,05$, по сравнению с моторной корой. Взято из (Svarnik et al., 2005).

Для сопоставления числа нейронов, меняющих экспрессию своих генов (оцененному по транскрипционному фактору Fos) и числа нейронов, специализированных относительно изучаемого пищедобывательного навыка, были взяты данные по регистрации импульсной активности нейронов Гаврилова В.В. (опубликовано в (Svarnik et al., 2005)). Ретросплениальная кора хорошо обученных крыс содержала значительно больше нейронов, специализированных относительно данного поведения, чем моторная кора (χ^2 теста, $\chi^2=49,2$, $p<0,01$). Доля нейронов, которые демонстрировали специфические активации по отношению к нажатию на

педаль, также была значительно выше в ретроспленальной коре, чем в моторной коре (χ^2 тест, $\chi^2=11,1$, $p<0,01$) (Рисунок 13).

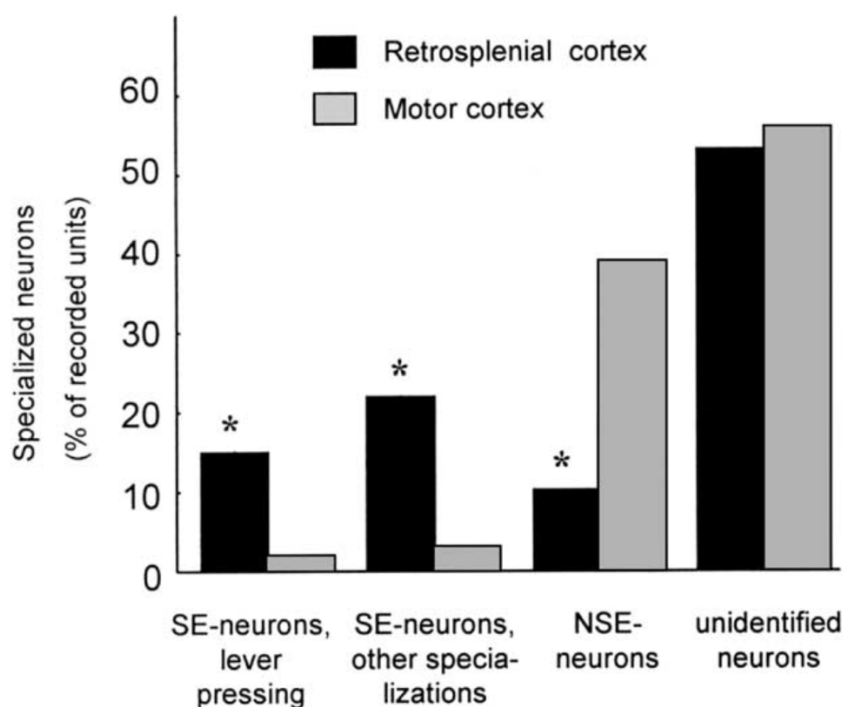


Рисунок 13. Процент нейронов с различной специализацией в ретроспленальной и моторной коре. * $P<0,01$, по сравнению с моторной корой головного мозга. Слева направо: процент специализаций нейронов относительно нажатия на педаль, процент иных специализаций, связанных с задачей, процент неспециализированных нейронов, процент неидентифицированных нейронов. Взято из (Svarnik et al., 2005).

Таким образом, во время выполнения инструментальной задачи нажатия на педаль ретроспленальная кора имела значительно более высокую экспрессию гена *c-fos* по сравнению с моторной корой и содержала у обученных крыс значительно больше нейронов, специализированных относительно нажатия на педаль.

Чтобы сравнить результаты экспериментов по регистрации импульсной активности нейронов с данными по экспрессии гена *c-fos*, количество нейронов, специализированных относительно нажатия на педаль, от общего числа клеток ретроспленальной коры и моторной коры крыс оценивали методом

репрезентативных цилиндров (Henze et al., 2000). Предполагая толщину ретроспленциальной коры 1,5 мм (2 мм для моторной коры) (Paxinos & Watson, 1997) и радиус цилиндра 50 м для эффективной внеклеточной регистрации отдельных нейронов (Favorov & Whitsel, 1988; Mountcastle et al., 1957), было предположено, что один электрод может регистрировать отдельные спайки отдельных нейронов в цилиндре объемом $11,78 \times 10^{-3} \text{ мм}^3$ для ретроспленциальной коры и $15,70 \times 10^{-3} \text{ мм}^3$ для моторной коры. Основываясь на данных о плотности нейронов в этих областях, полученных на окрашенных по Ниссию срезах ($50.800 \pm 1525 / \text{мм}^3$ для ретроспленциальной коры и $40.425 \pm 512 / \text{мм}^3$ для моторной коры) было установлено, что цилиндр такого объема может содержать порядка 598 ± 40 клеток в ретроспленциальной коре и 635 ± 23 в моторной коре.

Учитывая среднее число зарегистрированных клеток на проходку $7,6 \pm 1,1$ ($n=58$) в ретроспленциальной коре и $11,5 \pm 0,6$ в моторной коре ($n=27$) (данные Гаврилова В.В. из (Svarnik et al., 2005)), было подсчитано, что во время выполнения данного выученного поведения 1,27% всех клеток ретроспленциальной коры и 1,81% клеток моторной коры были активны. Таким образом, от общего числа нейронов в исследуемой области ретроспленциальной коры 0,19% нейронов (15,2% от зарегистрированных) имели активность, связанную нажатием на педаль в то время, как только около 0,03% нейронов (1,9% от зарегистрированных) моторной коры демонстрировали такую активность. Соотношение нейронов, специализированных относительно нажатия на педаль, в ретроспленциальной коре по сравнению с нейронами моторной коры у обученных крыс (6.3) было примерно таким же, как соотношение *c-fos*-положительных нейронов в этих двух областях коры во время приобретения этого навыка (7.1). Однако значительно большее абсолютное число нейронов продемонстрировало активацию экспрессии гена *c-fos* в обеих областях коры во время первоначального формирования поведения нажатия на педаль, чем было определено при регистрации активности нейронов, специализированных относительно данной задачи, у обученных крыс.

Также было подсчитано число *c-fos*-положительных нейронов в областях гиппокампа экспериментальных групп «рассогласование», «формирование» и «реализация». Животные контрольной группы, содержащиеся в домашних клетках, имели низкое число *c-fos*-положительных нейронов в СА1 (2,15 [1,2; 3,3] клеток на мм²; все данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]), в СА3 (25,15 [10,4; 34,4]) и в зубчатой фасции (7,85 [4,6; 10,10]) (Рисунок 14).

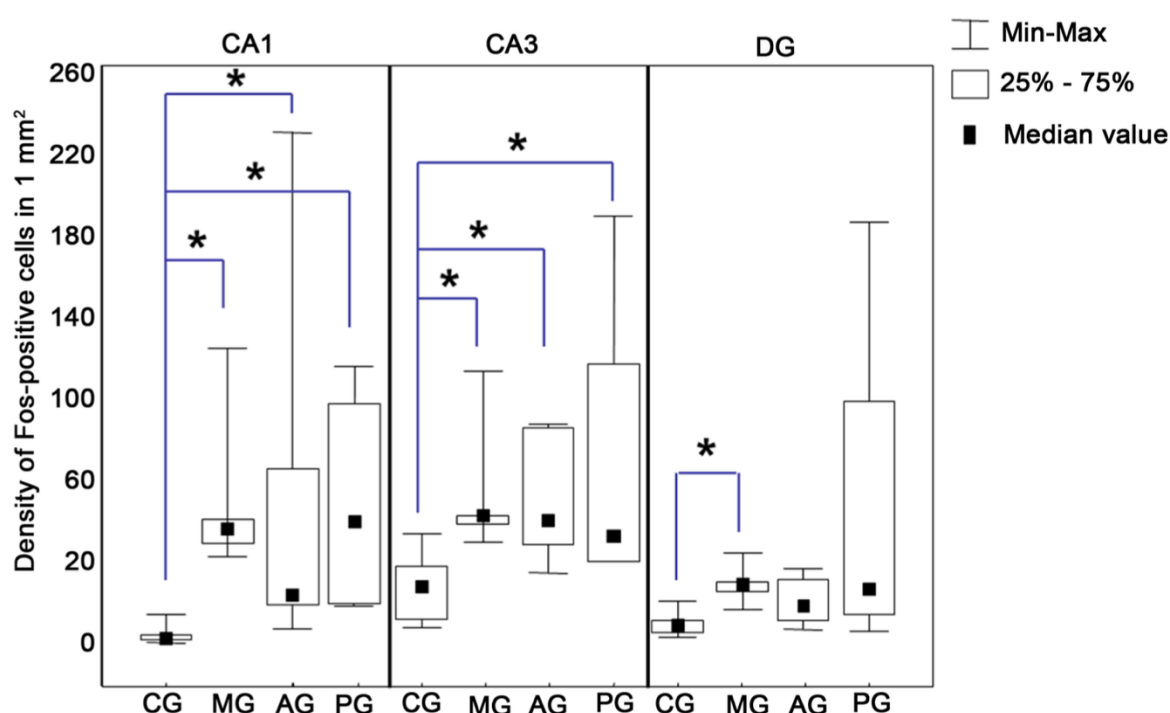


Рисунок 14. Плотность *c-fos*-положительных нейронов в СА1, СА3 и зубчатой фасции (DG) животных контрольной группы (CG), группы «рассогласование» (MG), группы «формирования» (AG) и группы «реализации» (PG). Взято из (Svarnik et al., 2015).

Количество *c-fos*-положительных нейронов было значительно выше в области СА3, чем в области СА1 гиппокампа (критерий Вилкоксона, $z=2,2$, $p=0,02$). У животных группы «рассогласование» наблюдалась значительная активация экспрессии гена

c-fos (по сравнению с контрольной группой из домашней клетки) во всех трех областях гиппокампа: СА1 (51,2 [44,8 - 55,6], число нейронов), СА3 (57,2 [53,5; 57,3]) и зубчатой извилине (26,2 [23,0; 27,2]) (критерий Манна-Уитни, $z=2,74$, $z=2,56$, $z=2,56$ соответственно, $p \leq 0,01$). Нейроны зубчатой фации в меньшей степени оказались вовлечены в перестройки экспрессии генов (по маркеру Fos) по сравнению с нейронами областей СА1 и СА3 (критерий Вилкоксона, $z=2,02$, $p=0,04$). У животных группы «формирование» было значительно больше *c-fos*-положительных нейронов (по сравнению с контрольной группой из домашней клетки) в области СА1 гиппокампа (21,3 [16,9; 78,2]) и в СА3 (54,9 [44,3; 96,4]) (критерий Манна-Уитни, $z=2,86$, $z=2,57$ соответственно, $P \leq 0,01$), но не в зубчатой фации (16,8 [9,8; 28,3]) (критерий Манна-Уитни, $z=1,71$, $P=0,09$). У животных группы «реализация» было значительно больше *c-fos*-положительных нейронов (по сравнению с контрольной группой из домашней клетки) в области СА1 гиппокампа (54,5 [17,4; 107,4]) и в СА3 (47,9 [36,7; 125,5]) (критерий Манна-Уитни, $z=2,56$, $z=2,13$ соответственно, $P \leq 0,01$), но не в зубчатой фации (24,2 [12,55; 108,8]) (критерий Манна-Уитни, $z=1,71$, $P=0,09$).

Для дальнейшего изучения особенностей последовательных стадий приобретения данного инструментального навыка проводилась оценка однородности различий между группами «рассогласование» и «формирование» (использовали тест Левена на равенство различий). Различия между группами были неодинаковыми ($F = 4670$; $df1 = 1$; $df2 = 20$; $P = 0,043$).

Анализ последовательных срезов мозга показал, что область СА1 содержала сегменты (200-500 мкм), в которых не было *c-fos*-положительных нейронов, хотя *c-fos*-положительные нейроны были очевидны в коре над областью гиппокампа на всех срезах мозга (Рисунок 15). Такая сегментированная экспрессия *c-fos* была обнаружена у 6 из 7 животных группы «формирование» и только у 1 крысы из 5 в группе «рассогласование». У половины животных группы «реализация» такая сегментированная активность наблюдалась в области СА1 гиппокампа. Ни в одной

из групп не было такой сегментированной локализации белка *c-fos* в области СА3 или зубчатой фасции.

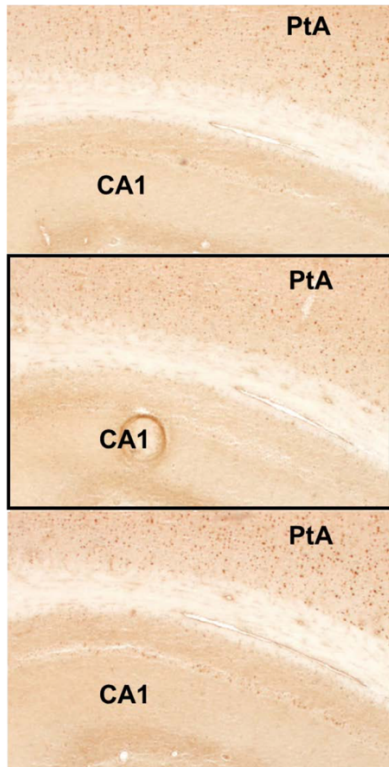


Рисунок 15. Микрофотографии последовательных срезов мозга, показывающие Fos-положительные нейроны репрезентативного животного из группы «формирование». Корональные срезы толщиной 20 мкм. Интервал между срезами — 100 мкм. СА1, область СА1 гиппокампа; PtA, теменная ассоциативная кора. Взято из (Svarnik et al., 2015).

Таким образом, полученные результаты показывают, что процессы нейрогенетических изменений по большей части обнаруживаются там же в мозге, где и процессы специализации нейронов относительно формируемого индивидуального опыта. При этом каждый из этапов формирования нового опыта может быть охарактеризован своими особенностями распределения белка *c-Fos* — маркера обучающихся нейронов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительная экспрессия Fos, связанная с формированием нового навыка, обнаруживалась в ретросплениальной коре, но не в моторной коре, то есть именно там, где было ранее показано большее число нейронов, специализированных

относительно этой конкретной задачи (Svarnik et al., 2005). Эти данные, вместе с представленными выше, указывают на то, что вызванное обучением экспрессия *c-fos* и специализация нейронной активности в отношении приобретенной задачи могут быть тесно связаны.

Совместная локализация индуцированной обучением экспрессии немедленных ранних генов и долгосрочных изменений нейронной активности также подтверждается другими исследованиями. Во время обучения зрительным парным ассоциациям у обезьян экспрессия Zif268 была наиболее очевидной в передней височной коре (область 36) (Okuno & Miyashita, 1996), то есть в области, которая содержала нейроны со специфической активностью, связанной с предъявлением этих парных ассоциаций (Sakai & Miyashita, 1991). Исследования нейронной активности в орбитофронтальной коре грызунов (Schoenbaum et al., 1999; Schoenbaum & Eichenbaum, 1995) и базолатеральной миндалине (Muramoto et al., 1993; Quirk et al., 1995; Schoenbaum et al., 1999) показали, что нейроны в этих областях специфически активны по отношению к ассоциируемой информации. В этих областях также обнаруживается специфичное по отношению к обучению повышение иммунореактивности *c-fos* после ассоциативного задания с запахом-вознаграждением (Tronel & Sara, 2002). В задаче на обусловленную пищевую аверсию было продемонстрировано, что ядро солитарного тракта содержит нейроны со специфической активностью, связанной с предъявлением данного вкуса (Chang & Scott, 1984). Индукция экспрессии *c-fos* была заметна в той же области у животных, обученных в этой задаче (Swank & Bernstein, 1994; Swank et al., 1996; Swank et al., 1995). Кроме того, было показано, что введение в эту структуру при обучении антисмысловых последовательностей к *c-fos* блокирует память об этом навыке (Swank et al., 1996), что указывает на причинно-следственные связи между экспрессией этого транскрипционного фактора и развитием долговременных изменений в активности нейронов при обучении.

Анализ литературы показывает, что каскад клеточных событий при научении включает в себя ряд компонентов, которые могут связать активацию

транскрипционных факторов с долгосрочными изменениями в импульсной активности нейронов. Молекулярные события, лежащие в основе формирования долговременной памяти, включают активацию рецепторов NMDA (N-метил-D-аспаратат), увеличение внутриклеточного кальция, активацию протеинкиназ и каскадов транскрипции, запускаемых экспрессией транскрипционных факторов (Abel & Lattal, 2001; Abel et al., 1997; Kandel, 2001). Было показано, что некоторые из этих внутриклеточных сигнальных событий участвуют в долговременной стабильности гиппокампальных «клеток места», активность которых специфически связана с определенным местом в пространстве (Agnihotri et al., 2004; Kentros et al., 1998; Rotenberg et al., 2000; Rotenberg et al., 1996). Нестабильность полей нейронов места наблюдалась при снижении активности протеинкиназы A (Rotenberg et al., 2000) и активности CaMK II (Rotenberg et al., 1996) у трансгенных мышей. Более того, у обеих этих линий мышей была нарушена долговременная пространственная память (Abel et al., 1997; Mayford et al., 1996). Также была показана нестабильность полей клеток места при блокаде рецептора NMDA (Kentros et al., 1998) и при ингибировании синтеза белка (Agnihotri et al., 2004). Значительное снижение специфичности полей места было обнаружено у мышей с нокаутом гена NMDA-рецептора в пирамидных нейронах области CA1 гиппокампа (McHugh et al., 1996). Эти данные позволяют предполагать, что клеточные сигнальные события, которые приводят к экспрессии транскрипционных факторов, могут быть причинно связаны с формированием функциональных пространственно-временных паттернов импульсной активности нейронов. Связь между экспрессией Arc, одного из немедленных ранних генов, и вовлечением нейронов в выученное поведение была показана и ранее (Burke et al., 2005; Guzowski et al., 1999; Vazdarjanova & Guzowski, 2004).

Наше исследование показало, что ситуация научения вызывает изменения экспрессии генов в чуть больше, чем 20% нейронов в ретроспленальной коре и около 4% нейронов в моторной коре, что существенно превышает приблизительный процент нейронов, специализированных относительно нажатия на педаль, в этих областях у хорошо обученных крыс (0,19% и 0,03%

соответственно). Хорошо известно, что число нейронов, специфически связанных с выполнением той или иной задачи, относительно невелико (Barnes et al., 1990; Wilson & McNaughton, 1993). Несоответствие между количеством Fos-положительных нейронов и специализированных относительно задачи нейронов может быть связано с длительным периодом (от начала обучения до декапитации животных) времени, в течение которого накапливается экспрессия *c-fos* в нейронах. Известно, что процессы консолидации памяти требуют повторных активаций нейронов в различных структурах, как было показано, например, для «условно-рефлекторного замирания» у крыс (Sacchetti et al., 1999) и оперантной задачи у макак (Hoffman & McNaughton, 2002). Повторные активации нейронов характерны также для периодов сна (Ribeiro & Nicolelis, 2004). Другая возможность заключается в том, что только небольшое число нейронов по сравнению с теми, которые изначально активны в обучении, формируют и сохраняют специализации у хорошо обученных животных. Было показано, что изменение экспрессии генов в нейронах опережает по крайней мере на один день увеличение числа синаптических контактов нейронов моторной коры после формирования моторного навыка (Kleim et al., 1996), являясь, таким образом, только одним начальным компонентом, в последствие приводящим к приобретению нового нейронного фенотипа (Kaczmarek & Kamińska, 1989) или увеличению вероятности запоминания (David F Clayton, 2000). Таким образом, активация экспрессии *c-fos* (или других ранних генов) в большом числе нейронов во время научения означает только потенциальную возможность сохранения случившегося паттерна активации нейронов. Такая избыточность нейронов, возможно, является необходимой для отбора нейронов с такими свойствами, которые оптимально обеспечивают в составе новой группы адаптивное соотношение организма со средой.

Таким образом, полученные данные вписываются в контекст селекционных теорий научения (Edelman, 1978; Shvyrkov, 1986; Швырков, 1995) и предлагают возможный механизм молекулярно-генетического обеспечения подобной селекции.

Результаты, описанные выше, продемонстрировали, что распределение Fos-положительных нейронов в гиппокампе зависело от стадии обучения инструментальному навыку. Индукция Fos в нейронах была очевидна уже на самой ранней стадии обучения – стадии рассогласования. Эта стадия связана с реактивацией памяти, которая затем может быть реконсолидирована или стерта (Stollhoff et al., 2008; Suzuki et al., 2004). Экспрессия Fos была продемонстрирована как при стирании (Mickley et al., 2007), так и при реконсолидации (Strekalova et al., 2003). Реактивация имеющейся памяти в нашем случае проявлялась в тех типах поведения (подход к педали и проверка кормушек), которые были приобретены на предварительных этапах обучения. Показано, что наборы нейронов, активируемых во время обучения, и реактивируемых во время извлечения из памяти, в значительной степени перекрываются (Reijmers et al., 2007). Все эти данные свидетельствуют о том, что во время выполнения ранее приобретенного поведения нейроны, связанные с задачами, реактивируются и могут быть рекрутированы во вновь сформированные группы, обслуживающие недавно выученное поведение. Наши результаты, описанные выше, демонстрируют, что стадии обучения «рассогласование» и «формирование» характеризуются экспрессией Fos в нейронах сходным образом во всех изученных структурах. Таким образом, не достижение результата с помощью приобретенного нового навыка приводит к индукции экспрессии раннего гена *c-fos* в нейронах, а скорее недостижение результата через реактивацию и одновременную реорганизацию предыдущего опыта. Описание этих процессов может быть дано через концепцию брут-форсинга. Термин брут-форсинг (англ. brute force – «грубая сила») позаимствован из приложений криптоанализа, где он используется для обозначения «грубого» (случайного) перебора, например, всех возможных криптографических ключей в задачах по взлому шифров. В контексте настоящей работы под преддетерминированным брут-форсингом нейронных групп понимается неслучайный, зависящий от истории активаций, перебор различных комбинаций нейронной активности, причем можно предполагать, что только те активности, которые сопровождалась новыми состояниями на мембранах нейронов, приводят

к изменению внутриклеточных состояний, маркируемыми изменениями экспрессии генов. Этот термин удобен (кроме того, что является междисциплинарным) еще и тем, что отражает вероятно непредсказуемый характер изменений метаболического состава в окружающей среде нейрона при каждой новой пробе и подчеркивает генез состояний, а не систем, формирование которых требует достижения адаптивного результата.

В настоящее время все больше внимания привлекает тот факт, что обучение происходит не «с чистого листа», а на основе предыдущей памяти (McKenzie & Eichenbaum, 2011; Tse et al., 2011). Реорганизация предыдущего опыта проявляется как исследовательское поведение, которое включает в себя также элементы неэффективного поведения. Самый ранний онтогенетический опыт может определять организацию исследовательского поведения в дальнейшем (Шиселова et al., 2015).

Мы продемонстрировали, что количество Fos-положительных нейронов в гиппокампе после стадии «рассогласование» более сходно у разных индивидуумов, в отличие от ситуации после стадии «формирование». Это может означать, что реактивация памяти является схожим процессом среди индивидуумов, в отличие от приобретения новой памяти, которая различается из-за вариативности исследовательских проб или поведения методом проб и ошибок, которые животные выполняют на стадии рассогласования навыка. Воспоминания о навыках у разных людей могут стать похожими из-за процесса консолидации с течением времени, который, как полагают, начинается вскоре после обучения (Dudai, 2012; McGaugh, 2000). Известно, что состав нейронных групп, вовлеченный в ту или иную память со временем претерпевает изменения (Dudai et al., 2015; Roshchina et al., 2021; Казанская et al., 2022). Такая реорганизация могла бы развиваться аналогичным образом у животных из группы «рассогласование» из-за одинаковости их истории обучения. Было показано, что паттерны импульсных активаций нейронов в коре головного мозга, связанные с выполнением задач, зависят от предыдущей истории научения (Alexandrov, 2008; Горкин & Шевченко,

1993). Все упомянутые данные и наши результаты согласуются с предположением о том, что на первой стадии обучения — стадии «рассогласование» — ранее усвоенные модели поведения и ранее приобретенные нейронные группы временно реорганизуются (концепция аккомодационной реконсолидации) (Alexandrov et al., 2001).

Не все этапы обучения характеризовались кластерной организацией экспрессии *c-fos* в нейронах гиппокампа. Наши данные показали, что кластеризация была наиболее очевидной на этапе «формирование». На этом этапе первые правильные попытки могут быть связаны с рекрутированием подходящих нейронов в новую группу. Кластерная организация — это один из общих принципов функционирования мозга. Хотя любая структура мозга не однородна по своей природе, подобные клетки имеют тенденцию к ко-локализации (расположению пососедству) (Silberberg et al., 2002). Этот общий принцип позволяет рассматривать мозг как набор более или менее дискретных, так называемых, структур, основанных на морфологических характеристиках клеток: коры, ядер, слоев и т.д. Однако любая условно выделяемая структура обычно демонстрирует регионально дифференцированную активацию или даже кластерную активацию. Внутри структур могут быть обнаружены функциональные кластеры: репрезентации частей тела в первичной моторной коре и первичной соматосенсорной коре (Wang et al., 2002), колонки доминирования глаз и колонки ориентации в первичной зрительной коре (Peters & Yilmaz, 1993) и другие. Кластеризация функциональных типов клеток не ограничивается первичными сенсорными областями. Было продемонстрировано, что нейроны гиппокампа распределены функциональными сегментами по длине гиппокампа; более того, такая сегментация, по-видимому, зависит от специфичности нейронов, связанной с выполнением задач (Hampson et al., 1999). Как, когда и почему формируются такие функциональные кластеры, остается малоизученным. Более детальное понимание формирования функциональных кластеров дало бы важное представление об общих принципах функционирования мозга.

Появление кластерной активации нейронов CA1 в основном на стадии «формирование» может отражать поведенческую специализацию этих нейронов в отношении приобретаемого поведения нажатия на педаль. Кроме того, такие данные позволяют предполагать, что разные нейроны CA1 могут играть разные роли в процессах реактивации опыта (или, как полагают авторы, завершения паттерна) и формирования нового элемента (разделения паттерна), аналогично нейронам зубчатой фации (Nakashiba et al., 2012), поскольку было показано, что область CA1 гиппокампа содержит много нейронов, активность которых связана с выполнением двух последовательно приобретаемых инструментальных навыков: пищедобывательного навыка и навыка получения алкоголя (Alexandrov et al., 2013). Поскольку количество Fos-положительных нейронов в области CA1 не различалось между группами «рассогласование» и «формирование», можно предположить, что процесс экспрессии Fos в некоторых нейронах CA1 был деактивирован, что привело к появлению областей, которые не содержали Fos-положительных нейронов после стадии «формирование». Было показано, что число нейронов, содержащих белок Fos, уменьшалось в течение первых 30 минут после окончания светового воздействия (Zangenehpour & Chaudhuri, 2002). Мало что известно о процессах распада мРНК *c-fos* и белка Fos в нейронах. Однако были предложены некоторые механизмы деградации Fos в клетках *in vitro* (Acquaviva et al., 2002). Можно было бы предположить, что скоординированная активация подходящей (приводящей к достижению результата) группы нейронов (возможно различных специализаций и неспециализированных) должна приводить к активному процессу дезактивации Fos в нейронах (Svarnik et al., 2015).

3.2. Результаты экспериментов с многократными повторными реорганизациями опыта пищедобывательного поведения у животных

Для уточнения факторов, влияющих на экспрессию транскрипционного фактора *c-fos* (Svarnik et al., 2013), было проведено обучение животных навыку

нажатия на педаль в несколько (пять или девять) или один этап, а затем переучивание на второй стороне клетки. Была произведена оценка числа Fos-положительных нейронов в ретроспленальной коре крыс после переучивания. Поведение экспериментальных групп было проанализировано при помощи программы Easy Track. Треки поведения репрезентативных успешных животных группы «9 этапов», «5 этапов» и группы «1 этап» представлены на Рисунке 16. Менее успешные животные представлены на Рисунке 17.

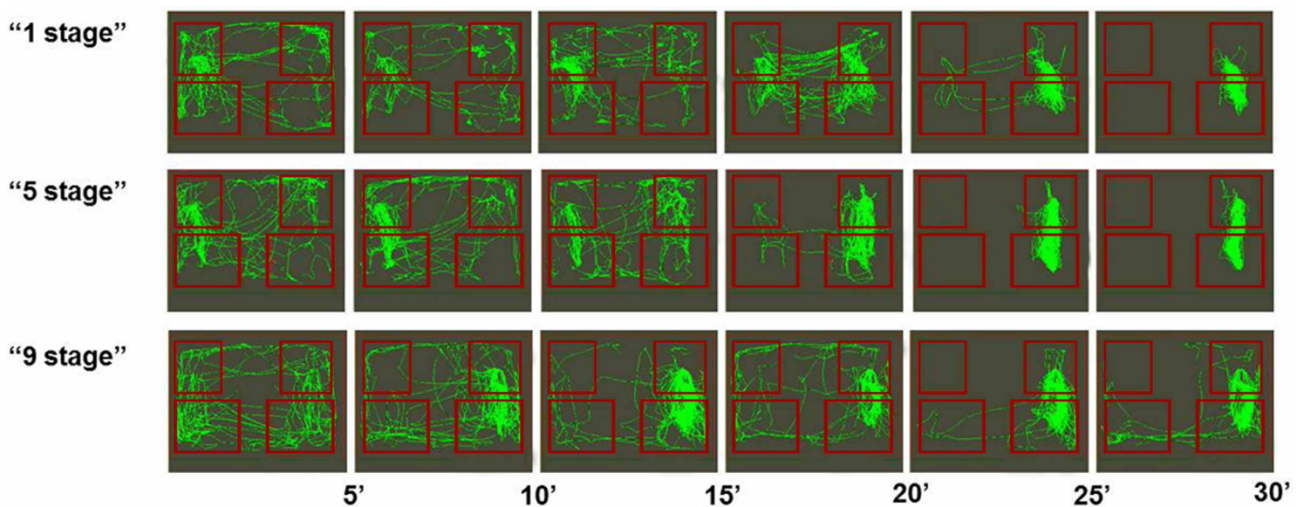


Рисунок 16. Пятиминутные треки поведения репрезентативных успешных животных группы «9 этапов», «5 этапов» и группы «1 этап» при обучении пищедобывательному навыку на второй (расположенной справа) стороне клетки в течение последней 30-ти минутной сессии. Верхние красные рамки на каждом рисунке – зоны кормушек, нижние красные рамки – зоны педалей. Взято из (Svarnik et al., 2013).

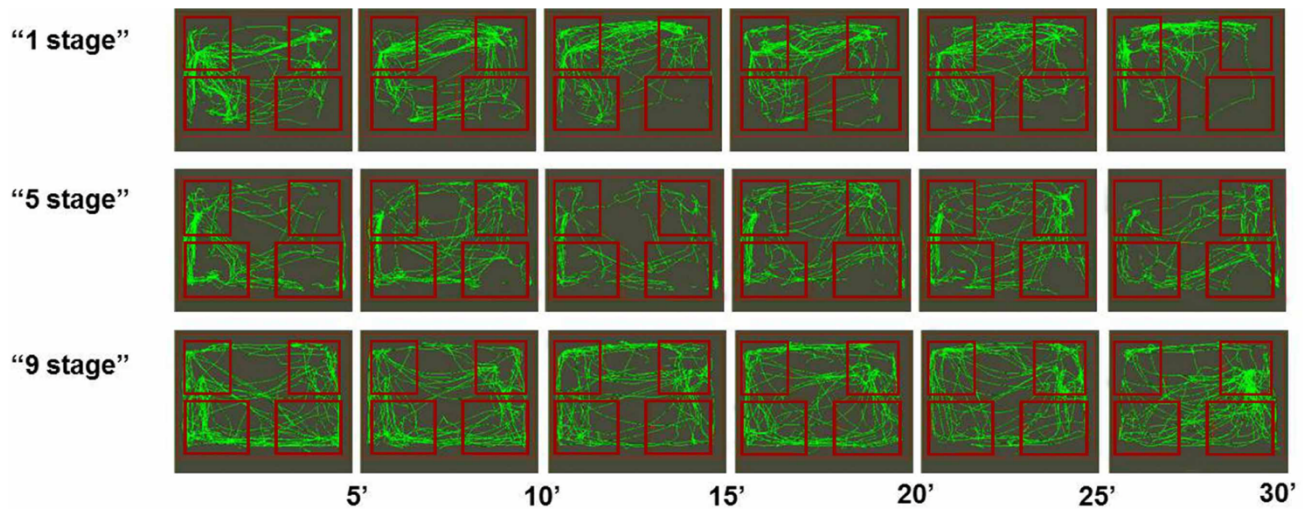


Рисунок 17. Пятиминутные треки поведения репрезентативных неуспешных животных группы «9 этапов», «5 этапов» и группы «1 этап» при обучении пищедобывательному навыку на второй (расположенной справа) стороне клетки в течение последней 30-ти минутной сессии. Верхние красные рамки на каждом рисунке – зоны кормушек, нижние красные рамки – зоны педалей. Взято из (Svarnik et al., 2013).

Данные по поведенческим параметрам представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Параметры поведения при переучивании на второй стороне клетки для трех экспериментальных групп животных: «9 этапов», «5 этапов» и «1 этап».

Параметр поведения	Группа	Медиана	25 перценти ль	75 перценти ль
Общая длина трека (м)	«1 этап»	130.69	130.62	194.43
	«5 этапов»	113.12	103.02	113.77
	«9 этапов»	186.39	138.63	213.47
	«1 этап»	7.28	7.26	10.82

Средняя скорость (см/с)	«5 этапов»	6.30	5.69	7.36
	«9 этапов»	10.37	7.68	11.87
Максимальная скорость (см/с)	«1 этап»	161.61	148.52	191.32
	«5 этапов»	176.36	149.29	492.77
	«9 этапов»	212.52	183.51	219.58
Число входов в зону неподкрепляемой кормушки	«1 этап»	63	46	92
	«5 этапов»	71	65	88
	«9 этапов»	41	32	72
Число входов в зону подкрепляемой кормушки	«1 этап»	177	171	226
	«5 этапов»	113	97	174
	«9 этапов»	258	127	390
Число входов в зону неподкрепляемой педали	«1 этап»	107	79	129
	«5 этапов»	87	59	90
	«9 этапов»	77	56	94
Число входов в зону подкрепляемой кормушки	«1 этап»	172	166	192
	«5 этапов»	104	63	148
	«9 этапов»	228	105	352

Не было обнаружено существенных различий между группами по общему пройденному расстоянию (по длине трека) (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 3$; $df = 2$; $p = 0,22$), средней скорости (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 1,4$; $df = 2$; $p = 0,49$), максимальной скорости (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 1,4$; $df = 2$; $p = 0,49$), по числу входов в зону неподкрепляемой кормушки (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 3$; $df = 2$; $p = 0,22$), по числу входов в зону подкрепляемой кормушки (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 0,4$; $df = 2$; $p = 0,81$), числу входов в зону неподкрепляемой педали (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 1,4$; $df = 2$; $p = 0,49$), или числу входов в зону подкрепляемой педали (критерий Краскал–Уоллиса $\chi^2 = 3,6$; $df = 2$; $p = 0,17$).

Среди всех групп были более успешные (см. Рисунок 16) и менее успешные животные (см. Рисунок 17). Животные считались неуспешными при переучивании на второй стороне, если они не выполнили, по крайней мере, пять нажатий подряд во время заключительной экспериментальной сессии. Одно животное в каждой группе не справилось с переучиванием. Успешные животные выучили второй навык, подкрепляемый на второй стороне экспериментальной клетки (правая сторона на рисунке), по крайней мере, в течение последней половины сессии. Успешность оценивалась на основании двух параметров: (1) процент входов в зону подкрепляемой педали от общего числа входов в любую зону; (2) соотношение между числом входов в зону подкрепляемой педали и числом входов в зону неподкрепляемой педали. Эти два параметра были достоверно коррелированы (критерий Спирмена $R_s = 0,98$; $p < 0,0001$).

Наибольшее число Fos-положительных нейронов было обнаружено в ретроспленальной коре животных группы «1 этап» (198 [160; 209] на мм^2 , все данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]) по сравнению с другими группами. Количество Fos-положительных нейронов в исследуемой области составило 76 [68; 113] на мм^2 у животных «5 этапов», 18 [15; 18] на мм^2 у животных «9 этапов» и 4 [3; 8] на мм^2 у контрольных животных из домашней клетки (см. Рисунок 18 и Рисунок 19).

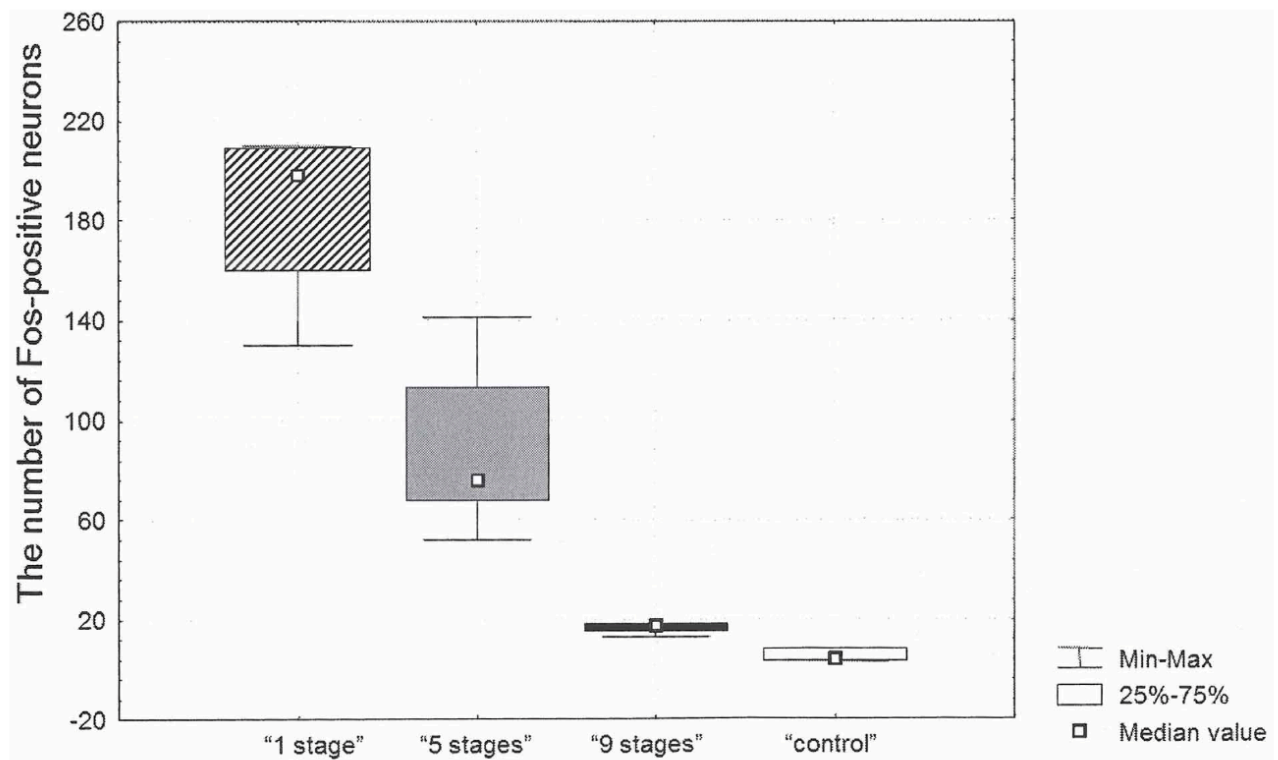


Рисунок 18. Число Fos-положительных нейронов в ретросплениальной коре после переучивания на второй стороне у животных группы «1 этап», группы «5 этапов», группы «9 этапов» и «контрольной» группы. Взято из (Svarnik et al., 2013).

Число Fos-положительных нейронов в ретросплениальной коре головного мозга животных «9 этапов» было значительно выше, чем у контрольных животных из домашней клетки (критерий Манна-Уитни $z = 2,12$; $p = 0,03$). Число Fos-положительных нейронов в этой коре у животных «5 этапов» было значительно выше, чем у животных группы «9 этапов» (критерий Манна-Уитни $z = -2,45$; $p = 0,01$). Число Fos-положительных нейронов в коре головного мозга животных «1 этап» было значительно выше, чем у животных группы «5 этапов» (критерий Манна-Уитни, $z = 2,40$; $p = 0,02$).

Успешность приобретения второго навыка положительно коррелировала с числом Fos-положительных нейронов в ретросплениальной коре животных группы

«1 этап» (Спирмен $R_s = 1$; $p < 0,0001$), но не группы «5 этапов» или «9 этапов» ($p > 0,05$).

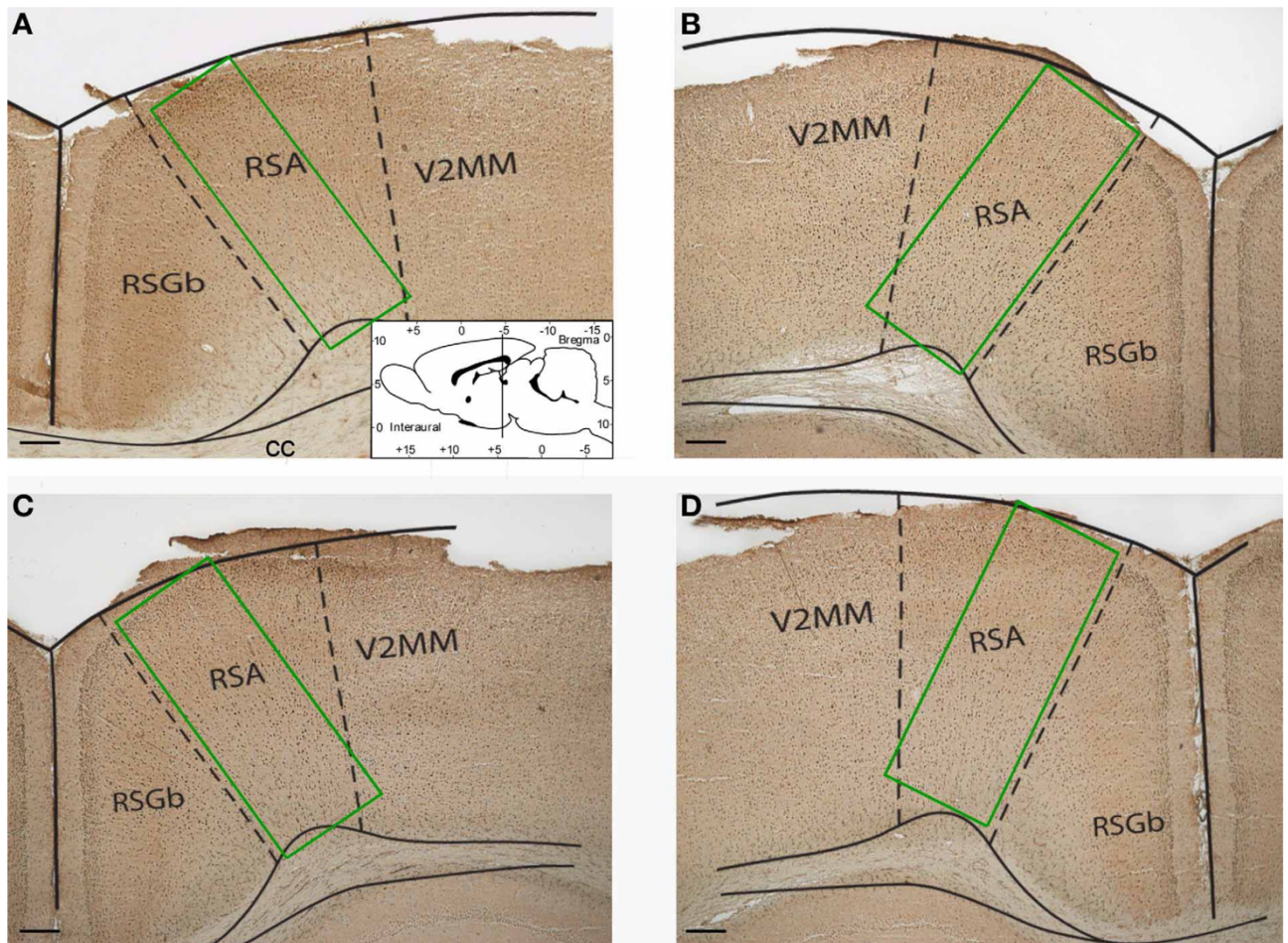


Рисунок 19. Репрезентативные микрофотографии срезов мозга, показывающие участки ретросплениальной коры головного мозга животных контрольной (А), «1 этап» (В), «5 этапов (С) и «9 этапов» (D) групп. Корональные срезы толщиной 20 мкм. Масштаб = 200 μm . RSA, ретросплениальная агранулярная кора; RSGb, ретросплениальная гранулярная кора b; V2, вторичная зрительная кора, медиальная область; cc, мозолистое тело. Взято из (Svarnik et al., 2013).

Таким образом, в этих экспериментах было установлено, что число Fos-положительных нейронов в ретросплениальной коре головного мозга крыс (которая характеризуется относительно большим числом нейронов,

специализированных относительно этого инструментального навыка (Svarnik et al., 2005; Александров et al., 1997)) при формировании опыта нажатия на педаль на второй стороне (второй навык) зависело от того, как животные формировали первый навык. У животных, которые формировали первый навык за один этап, было больше Fos-положительных нейронов, чем у животных, которые прошли через пять этапов, у которых, в свою очередь, было больше Fos-положительных нейронов, чем у животных, которые приобрели навык за девять этапов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что число Fos-положительных клеток достоверно различалось между всеми экспериментальными группами, в поведении животных не было обнаружено достоверных различий. Внутри каждой группы обнаруживались животные, которые успешно приобрели второй навык и не смогли приобрести второй навык.

В течение первого 10-минутного периода формирования второго навыка животные всех групп выполняли стереотипные поведенческие паттерны ранее выученного поведения нажатия на первую уже неподкрепляемую педаль и проверки первой кормушки. Вторым периодом этой сессии характеризовался большим количеством входов в зону подкрепляемой кормушки. В течение последнего десятиминутного периода этой сессии животные всех групп в основном занимались нажатием на педаль на подкрепляемой стороне экспериментальной камеры, что находит свое отражение в большом числе входов в зону подкрепляемой кормушки и зону подкрепляемой педали. Таким образом, экспрессия *c-fos* не была напрямую связана с физической активностью животных. Более того, не все животные в каждой группе сформировали второй навык, поэтому их активность во время последнего сеанса нельзя назвать успешной. По-видимому, влияние предыдущей истории обучения на экспрессию Fos было наибольшим.

Индивидуальные различия в поведении представляют большой интерес и широко обсуждались в исследованиях по обучению животных (Gökçek-Saraç et al., 2012; Lehner et al., 2008; Lehner et al., 2009; Sandi & Touyarot, 2006; Schulz & Korz,

2010), но насколько эти различия связаны с особенностями функционирования нейронов (включая экспрессию *c-fos*), остается не вполне понятным. Транскрипционный фактор Fos часто считается показателем активности нейронов (Coggeshall, 2005; Hoffman et al., 1993; Morgan & Curran, 1989). В более общем плане считается, что *c-fos* отображает популяции нейронов, которые реагируют на некоторую стимуляцию (Barth et al., 2004; Stephen P Hunt et al., 1987). Было показано, что на клеточном уровне экспрессия *c-fos* требует генерации потенциала действия, а не синаптической активности (Schoenenberger et al., 2009). Однако другие результаты показывают, что сама по себе нейронная импульсная активность недостаточна для индукции *c-fos* (подробнее см. (Гальтяев & Сварник, 2024)). Например, было показано, что количество Fos-положительных нейронов у животных, выполняющих хорошо выученное поведение, существенно не отличалось от контрольных животных из домашних клеток (Anokhin et al., 2001; Kleim et al., 1996). Кроме того, как мы показали ранее у животных, формирующих навык нажатия на педаль, процент Fos-положительных нейронов не был напрямую связан с процентом активных нейронов во время выполнения задачи (Svarnik et al., 2005). Также было показано, что увеличения частоты генерации потенциалов действия недостаточно для индукции *c-fos* (Luckman et al., 1994). Все эти результаты указывают на то, что белок Fos, скорее, является клеточным маркером импульсной нейронной активности и нейропластичности (Michael VanElzakker et al., 2008), но не только маркером генерации потенциалов действия. Недавно было отмечено, что если деполяризация сама по себе индуцирует экспрессию *c-fos*, то *c-fos* должен был быть обнаружен «в миллионах нейронов по всему мозгу в обычных условиях», что не так (Kovács, 2008). Все это заставляет предполагать, что должны существовать какие-то сложные взаимосвязи между импульсной активностью нейронов и индукцией экспрессии *c-fos* (David M Labiner et al., 1993). Транскрипционный фактор Fos, по-видимому, индуцируется не генерацией потенциалов действия, а изменениями в существующем паттерне синаптического притока или изменениями в паттернах активности нейронных групп. Это согласуется с тем фактом, что *c-fos* индуцируется при судорогах (Morgan et al.,

1987), когда возбуждение нейронов происходит во всех возможных, а не регулярных комбинациях или паттернах. Было показано, что *c-fos* может быть вызван новизной или несоответствием между ожидаемой и фактической ситуацией (Anokhin & Sudakov, 2003; Michael VanElzakker et al., 2008) или между метаболическими «потребностями» нейрона и возможностями их удовлетворения в текущей микросреде (Александров, 2005). В настоящем исследовании мы показали, что экспрессия *c-fos* была скорее связана с изменениями в ранее приобретенных группах нейронов. Похоже, что экспрессия *c-fos* может быть вызвана активностью нейронов в новых комбинациях, что лежит в основе новых комбинаций поведенческих актов и их последовательностей. В случае нового обучения или переобучения или дообучения с уже существующими группами нейронов одновременно происходят две вещи: их активация (генерация потенциалов действия) и реорганизация из-за нового паттерна нейронной активности. Или, другими словами, каждое научение – это в большой степени реконсолидация ранее существовавшей памяти (Dudai, 2012; Tse et al., 2011).

Число Fos-положительных нейронов после формирования второго навыка оказалась выше в тех группах животных, которые прошли через меньшее число промежуточных стадий обучения во время формирования первого навыка. Формирование первого навыка с большим числом промежуточных стадий означало, что животные проходили через большее число отмены приобретенных навыков или большее число рассогласований или новизны. Было показано, что угашение навыка не стирает сформировавшуюся память, а приводит к формированию нового элемента опыта (Milad & Quirk, 2002). Животные, которые прошли через большее число угашений, вероятно, сформировали больше групп нейронов, связанных с изучаемым поведением в данной экспериментальной камере. Было показано, что у животных, которые научились нажимать на педаль с поэтапной процедурой формирования, было больше нейронов, связанных с задачей, чем у животных, которые выучили ту же задачу за один этап (Кузина & Александров, 2016). Активируя ранее сформированные нейронные группы этого поведения снова и снова, эти животные реорганизовали свой предыдущий опыт в

большей степени, предположительно делая его более связанным. Такая реорганизация может лежать в основе способности, названной «обучение учению». У этих животных также было больше возможностей для ориентировочно-исследовательского поведения в экспериментальной камере во время предыдущего обучения. Все эти обстоятельства могут приводить к экспрессии *c-fos* в меньшем проценте нейронов при последующем повторном обучении. Наличие более дифференцированного опыта может означать меньшую вероятность реорганизации этого опыта во время повторного обучения. В то же время текущие соотношения организма со средой также могут повлиять на распределение *c-fos*-положительных нейронов. Мы показали в этих экспериментах, что, по крайней мере, успех животных группы «1 этап» при формировании второго навыка коррелировал с экспрессией *c-fos*. Как формирование нового опыта, так и реорганизация старого опыта, предположительно, оказывают влияние на формирование паттерна экспрессии Fos.

В данном исследовании было обнаружено, что незначительные различия между поведением животных двух экспериментальных групп при переучивании нажатия на педаль на второй стороне клетки сопровождаются достоверными различиями в числе нейронов, содержащих белок Fos, и, следовательно, претерпевающих изменения экспрессии генов. Две данные экспериментальные группы различались по предварительной истории формирования навыка нажатия на педаль: одни сформировали навык на первой стороне в один этап, а другие за несколько этапов.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу наличия процессов брутфорсинга (см. выше), преддетерминированного историей активаций нейронов и приводящего к реорганизации уже существующего индивидуального опыта, затрагивающих нейроны, уже специализированные относительно ранее сформированного поведения. Механизмами, лежащими в основе таких реорганизаций, могут являться не только перестройки экспрессии генов в нейронах, но и структурные изменения в связях между нейронами, например, в числе и паттернах распределения мест контактов между нейронами. Так, например,

было показано, что обучение дополнительному навыку не изменяет уже существующие синапсы, а добавляет новые у тех же нейронов (Xu et al., 2009; Yang et al., 2009).

Некоторые параметры поведения животных при формировании навыка на второй стороне клетки в нашем исследовании различались. Было, например, обнаружено, что длина трека, пройденного животными за всё время последней экспериментальной сессии, была больше у животных группы «1 этап». Поскольку у животных данных групп не различались ни выраженность неэффективного поведения, ни выраженность эффективного поведения, наличие большей общей моторной активности может свидетельствовать о том, что ориентировочно-исследовательское или пробное поведение было у них выражено в большей степени. Для изучения этого вопроса необходимо использовать иные методы анализа поведения. Однако, ранее нами было показано, что именно пробное поведение коррелирует с большим числом нейронов, маркированных по белку Fos при научении (Сварник и др., 2007). Кроме того, в работах других авторов многократно было продемонстрировано, что увеличение числа нейронов, содержащий белок Fos, не коррелирует с количеством двигательной активности у животных (Kleim et al., 1996; Anokhin & Rose, 1991).

В то же время, было обнаружено, что поведение животных группы «5 этапов», по сравнению с животными группы «1 этап», характеризуется увеличением времени, проведенном у неэффективной кормушки. Данный параметр поведения отражает предыдущую историю формирования навыка, поскольку животные группы «5 этапов» многократно проходили через формирование и рассогласование данного элемента индивидуального опыта. Каждый пройденный этап формирования этого пищедобывательного поведения характеризовался изменяющимися условиями функционирования первой кормушки. Сначала животные обучались тому, что для получения пищи достаточно находится около кормушки, но затем это правило отменялось, и для получения пищи нужно было отходить от кормушки. После закрепления этого поведения, правило снова менялось, и для получения пищи было необходимо подходить к середине стенки

клетки, и так далее. Таким образом, предыдущая история формирования данного поведения отражается в параметрах текущего поведения и влияет на состав пробных актов, тестируемых при переучивании на второй стороне клетки.

Мы также продемонстрировали, что одноэтапность или многоэтапность предыдущей истории формирования данного навыка не влияет на скорость приобретения навыка на второй стороне клетки. Как в одной, так и во второй экспериментальной группе были животные, продемонстрировавшие небольшое число эффективных поведенческих актов, т.е., ненаучившиеся. Однако было бы интересно оценить, насколько прочно сохраняется данный навык в зависимости от того, одноэтапно или многоэтапно он был сформирован с самого начала. Поскольку, экспрессия гена *c-fos* в нейронах является необходимым условием формирования долговременной памяти о навыке (Mileusnic et al., 1996; Grimm et al., 1997; Tolliver et al., 2000), найденные нами различия по экспрессии *c-fos* у животных двух экспериментальных групп могут свидетельствовать о различной прочности памяти о данном навыке. Этот вопрос требует дальнейшего исследования.

3.3. Результаты регистрации импульсной активности нейронов при формировании новых элементов индивидуального опыта

3.3.1 Анализ нейронной импульсной активности при выполнении подкрепляемых и неподкрепляемых актов поведения при формировании нового элемента опыта у крыс

Для установления закономерностей изменения нейронной активности в процессе научения (Полякова & Сварник, 2015) регистрация спайковой активности проводилась с помощью микроэлектродов в ретроспленальной коре крыс в процессе приобретения нового опыта. В экспериментальной клетке находились две педали и одна кормушка. В анализ вошли дни, в которые крысы ($n=4$) выполняли подходы к левой педали и находились на стадии перехода на новый этап обучения — нажатие на левую педаль для получения пищи. В этом периоде обучения

экспериментатором частично (30%-40%) подкреплялись правильно выполненные подходы к левой педали с целью мотивации крысы к поиску успешного поведения.

Сравнительный анализ частоты нейронной активности был проведен в ходе выполнения животными действий с подкреплением (движение к кормушке, в которой находится еда) и без подкрепления (движение к кормушке, в которой еда отсутствует). Действие с подкреплением – движение от левой педали к кормушке с наградой. Действия без подкрепления включают в себя проверку кормушки без пищи при движении от левой педали и проверку кормушки без пищи с произвольного места экспериментальной клетки.

При реализации пищедобывательного поведения, заключающегося в подходе к левой педали, было зарегистрировано 43 нейрона, у 35 из которых выявлены специфические активации (активации с 50% превышением частоты над средней частотой, посчитанной за период регистрации, см. раздел 2.4.). Примеры нейронов со специфическими активациями представлены на Рисунке 20. Нейроны без сформированной специфичности (Рисунок 21) характеризовались наличием таких же закономерностей, но не удовлетворяли критерию специфичности.

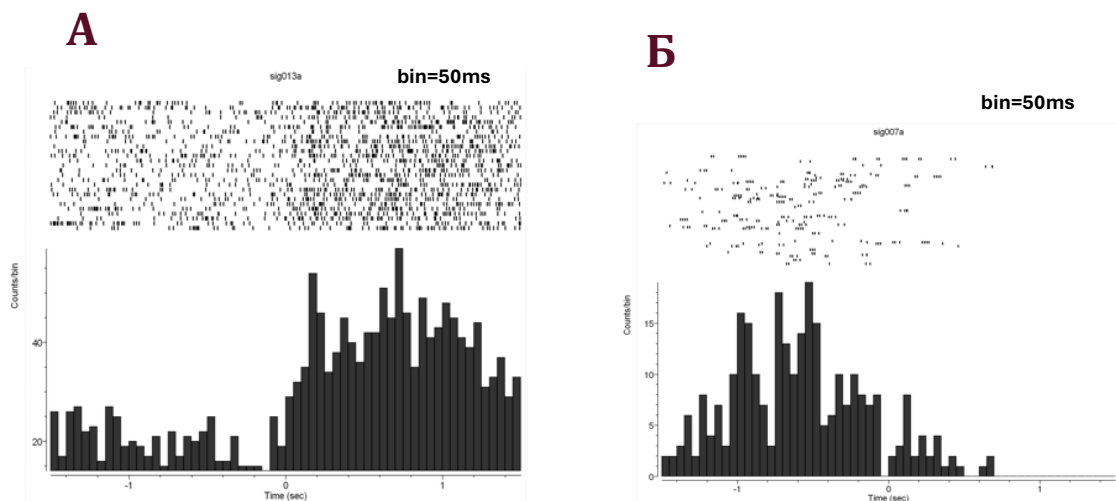


Рисунок 20. Нейроны специфически активные относительно: кормушки (А); левой педали (Б). 0-начало действия (движение к кормушке).

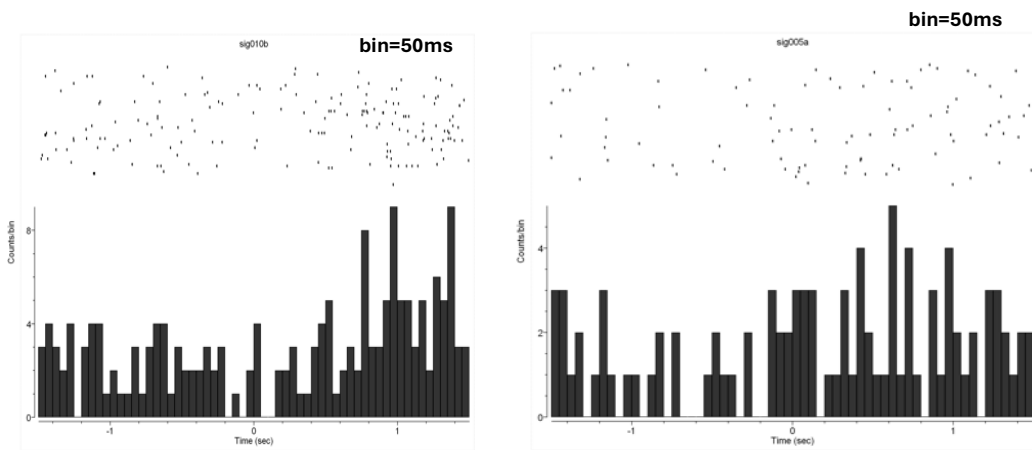


Рисунок 21. Нейроны, не удовлетворяющие критерию специфичности по своим активациям.

При этом почти половина нейронов демонстрировали достоверное увеличение активности в следующих поведенческих актах: движение от левой педали к кормушке с наградой, движение от левой кормушки без награды (Рисунок 22).

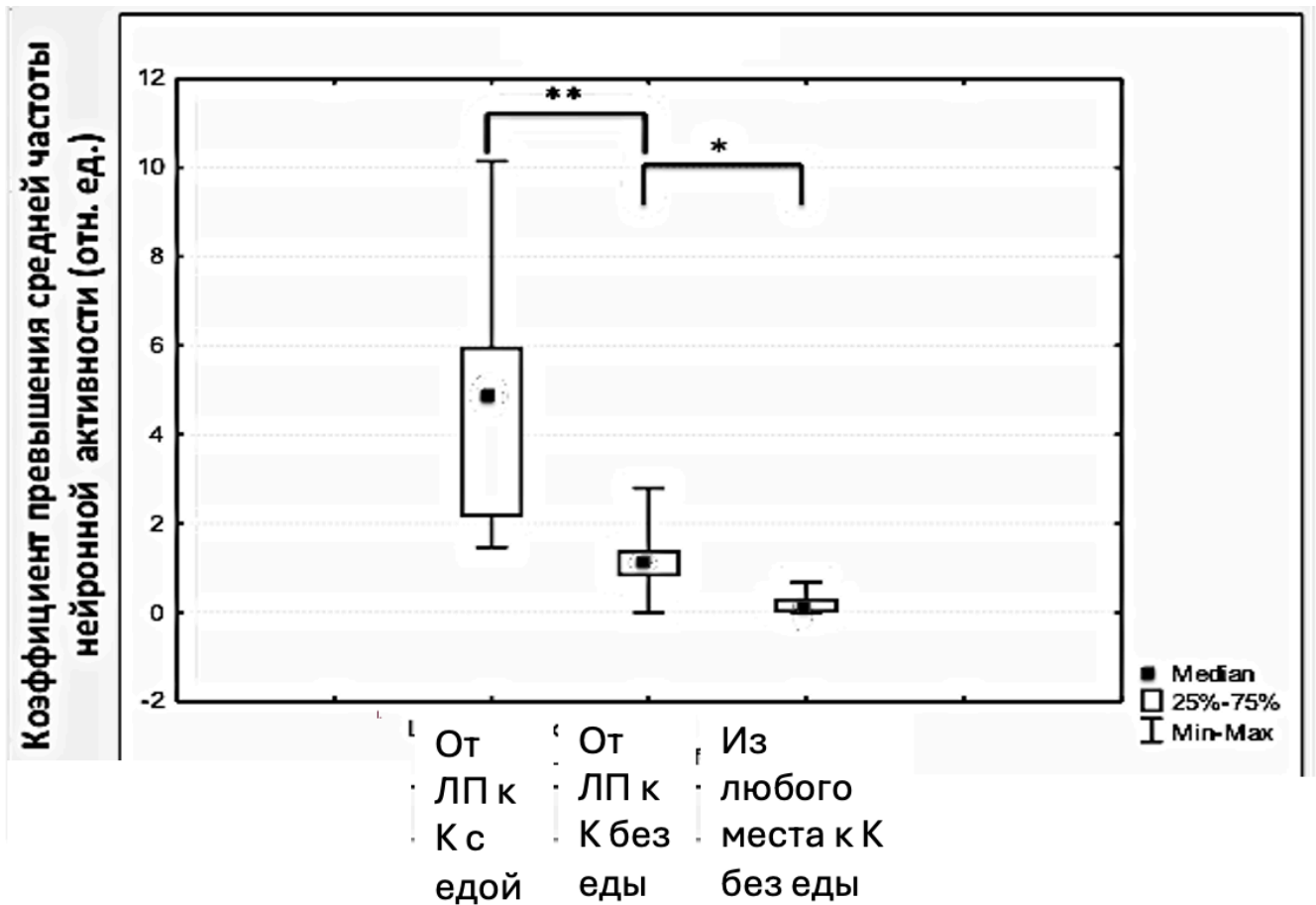


Рисунок 22. Сопоставление импульсной активности специфических относительно подхода к кормушке нейронов ($n=21$) в трех типах актов движения к кормушке (К): от левой педали (ЛП) в двух случаях: с едой и без еды, и из любого другого места экспериментальной клетки.

Из этих нейронов два активировались только в случае движения к кормушке с наградой. Так же были обнаружены две группы нейронов (по 5 нейронов от общего числа зарегистрированных нейронов) с достоверным повышением в акте подхода к кормушке из любого места (без достижения критерия специфичности) и с понижением активности в акте подхода к педали от левой кормушки (у части нейронов достигался критерий специфичности) (Рисунок 23).

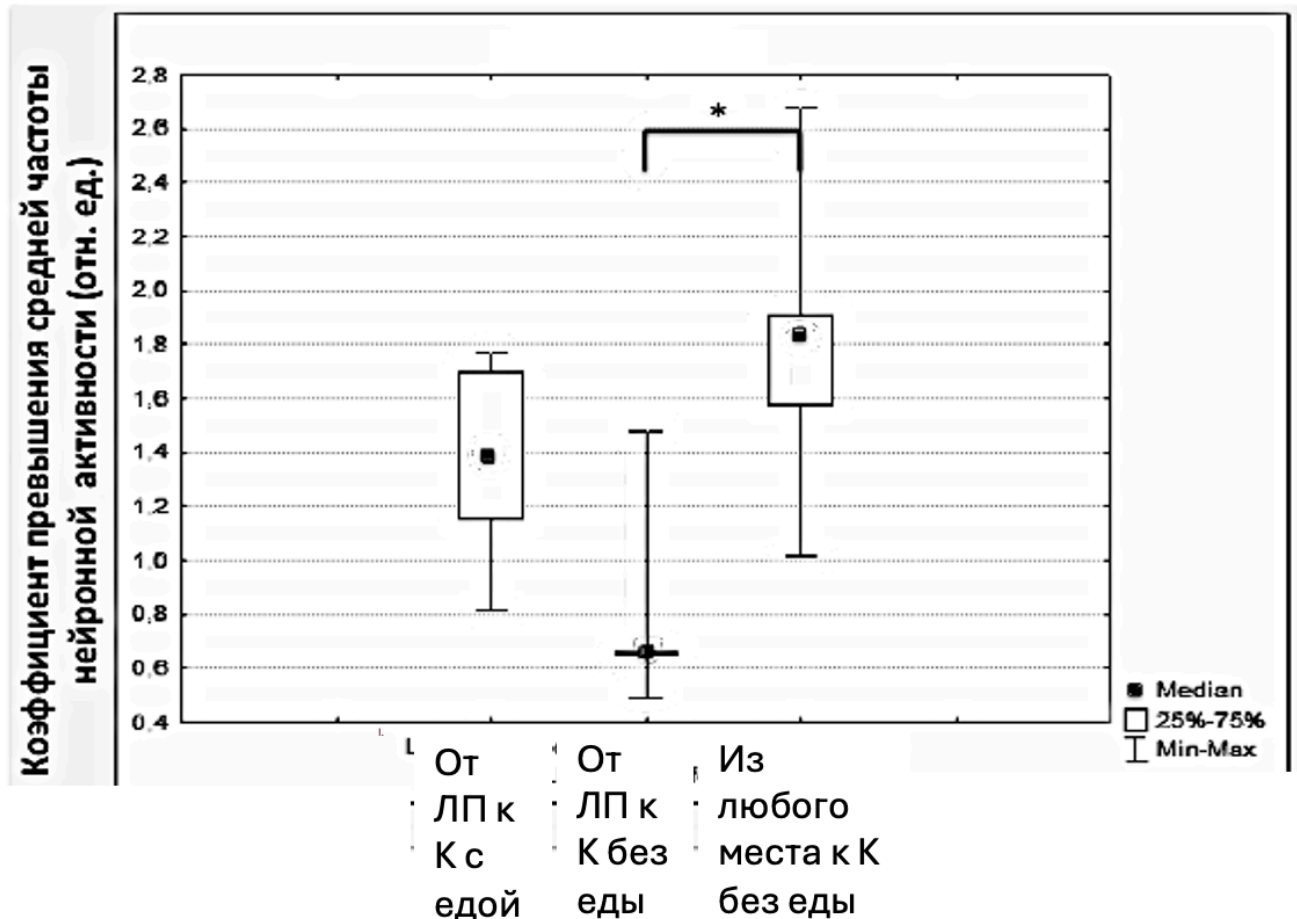


Рисунок 23. Сопоставление активности специфических нейронов ($n=5$), снижающих активность в акте подхода к кормушке без пищи, в трех типах актов движения к кормушке (К): от левой педали (ЛП) в двух случаях: с едой и без еды, и из любого другого места экспериментальной клетки.

Были обнаружены также три нейрона с активностью, не достигавшей критерия специфичности, однако с повышенной активностью в акте подхода из любого места, и один - активный в случаях без награды. Группа, из восьми нейронов, не проявляла специфических активаций, для нее было характерно отсутствие различий в частоте нейронной активности в трех обозначенных актах. Таким образом, было установлено, что наличие или отсутствие награды модулирует частоту большей части нейронов и ее специфичность относительно задачи. Таким образом, можно предположить, что процессы брут-форсинга затрагивают в большей степени именно специфичные для задачи нейроны, и что эти процессы

снижают свою выраженность при достижении необходимого для организма результата.

3.3.2 Анализ нейронной импульсной активности при формировании инструментального пищедобывательного навыка у крыс после сессий пищевого и непищевого поведения в открытом поле

С использованием многоканальной регистрации импульсной активности нейронов был проведен анализ одновременно записанных нейронов в нескольких сессиях пищедобывательного поведения (Полякова & Сварник, 2015): в открытом поле с пищевыми таблетками, разбросанными квази-случайным образом, в открытом поле без пищевых таблеток и в экспериментальной клетке с кормушкой и педалями (см. раздел 2.2). В данный анализ вошел весь период регистрации последней экспериментальной сессии, в которой крыса ($n=1$) научилась нажимать на левую педаль для получения пищевой таблетки, а также предваряющие это обучение сессии в открытом поле без корма и с кормом, т.е., также в пищевом поведении. Все сессии проводились друг за другом в течение одного дня в следующей последовательности: 1) в открытом поле без корма, 2) в открытом поле при пищевом поведении, 3) в клетке с педалями и кормушкой при инструментальном пищевом обучении. Всего одновременно было зарегистрировано 13 нейронов на 6 каналах. Из них: семь нейронов проявляли специфическую активность во всех трех сессиях; два – только в одной из сессий; четыре нейрона активировались только в сессиях с предъявлением корма.

Около половины одновременно зарегистрированных нейронов ($n=7$) демонстрировали повышение частоты импульсной активности в поведенческих актах, связанных с пищевым навыком в инструментальной клетке. Большая часть этих нейронов, связанных с пищевым поведением в инструментальной клетке, как оказалось, имела более высокую общую частоту активности в течение всего поведения в открытом поле до появления пищи (первая сессия регистрации в последний день), чем после появления пищи (или чем общая активность во время сессии инструментального обучения). Исходя из этих данных, можно сделать вывод о том, что специфические по отношению к пищевому поведению нейроны в

ситуации рассогласования имеют более высокую частоту активации, чем в пищевом поведении без рассогласования. Ранее было показано, что в условиях запрета на реализацию имеющегося опыта инструментального навыка нажатия на педаль (при отсутствии педали в клетке) частота активности нейронов как увеличивается, так и уменьшается (Сафразьян et al., 2019), однако в наших экспериментах кормушка была на месте, и вероятность появления пищи в ней существовала. Было установлено, что ни у одного из зарегистрированных нейронов «пищевого поведения» не наблюдалось 100% вовлечения в тот «свой» поведенческий акт, в котором наблюдалась его специфическая активация. Здесь и далее под «своим» актом мы подразумеваем акт, в котором у соответствующего нейрона присутствуют специфические активации. Так же мы не наблюдали активаций «кормушечных» нейронов во всех случаях выполнения подходов к кормушке, хотя это поведение было многократно повторяемо на протяжении 15 сессий. Было обнаружено, что процент активаций в «своём» акте снижался почти в два раза во второй части инструментальной сессии (по сравнению с первой частью) у части нейронов, однако для большей части нейронов с течением хода формирования навыка было характерно отсутствие изменений вовлеченности в «свой» акт. Таким образом, было установлено, что в ситуации рассогласования (сессия без пищи в открытом поле или начало нового обучения в инструментальной клетке) общая активность нейронов повышается, что может являться отражением увеличения вариабельности активности нейронов (проявление процесса брут-форсинга) для последующего их отбора и вхождения в новые группы, специфически связанные с данным поведением. Стабилизация поведения с течением сессии инструментального обучения сопровождалась снижением процента случаев активации у части нейронов. Увеличения процента случаев активации нейронов в «своих» актах с течением обучения не наблюдалось.

3.3.3 Анализ поведения и выявление поведенческих закономерностей при формировании и реализации нового пищедобывательного навыка у крыс

В поведенческий анализ вошли две группы крыс (Полякова & Сварник, 2015): одна группа была обучена нажатию только на левую педаль ($n=4$), другая группа, после обучения на левую педаль и закрепления приобретенного навыка, была переучена нажатию на правую педаль ($n=7$) (обучение проводилось в той же экспериментальной клетке, что и в экспериментах по регистрации нейронной импульсной активности).

При переучивании на правую педаль число нажатий на эту эффективную педаль росло с течением сессии (Рисунок 24), что отражало процесс научения. При этом наблюдалось достоверное увеличение числа нажатий на педаль при сопоставлении периодов 5-10 и 10-15 минут (критерий Вилкоксона, $Z=2,04$; $p=0,04$).

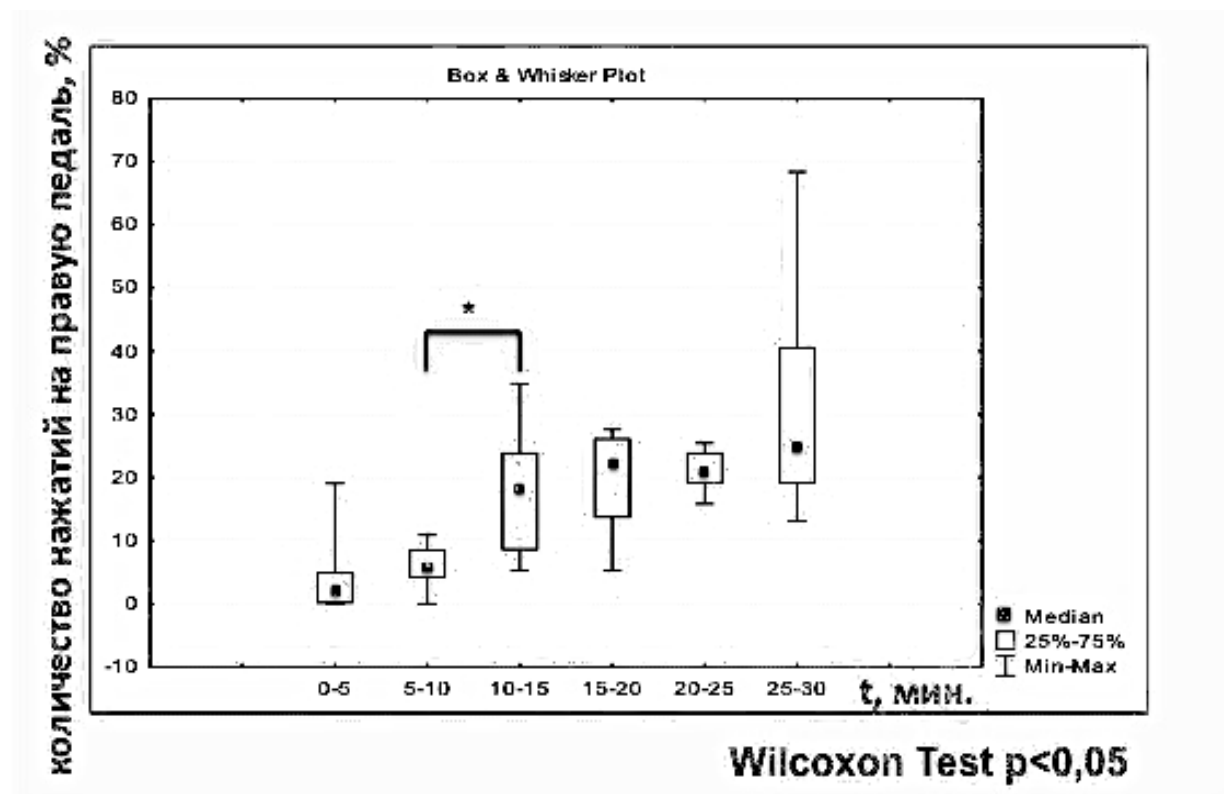


Рисунок 24. Число правильных актов (нажатий на правую педаль) в процессе переобучения нажатию на правую педаль.

Также было установлено, что при переучивании животные продолжали нажимать на неэффективную педаль (левую), причем достоверных отличий в числе таких нажатий не наблюдалось при сопоставлении этапов 0-5, 5-10, 10-15 мин (Рисунок 25). В последнем периоде сессии (период 25-30 мин.) нажатия на левую педаль также присутствуют. Эти данные подтверждают реактивацию приобретенного прошлого опыта.

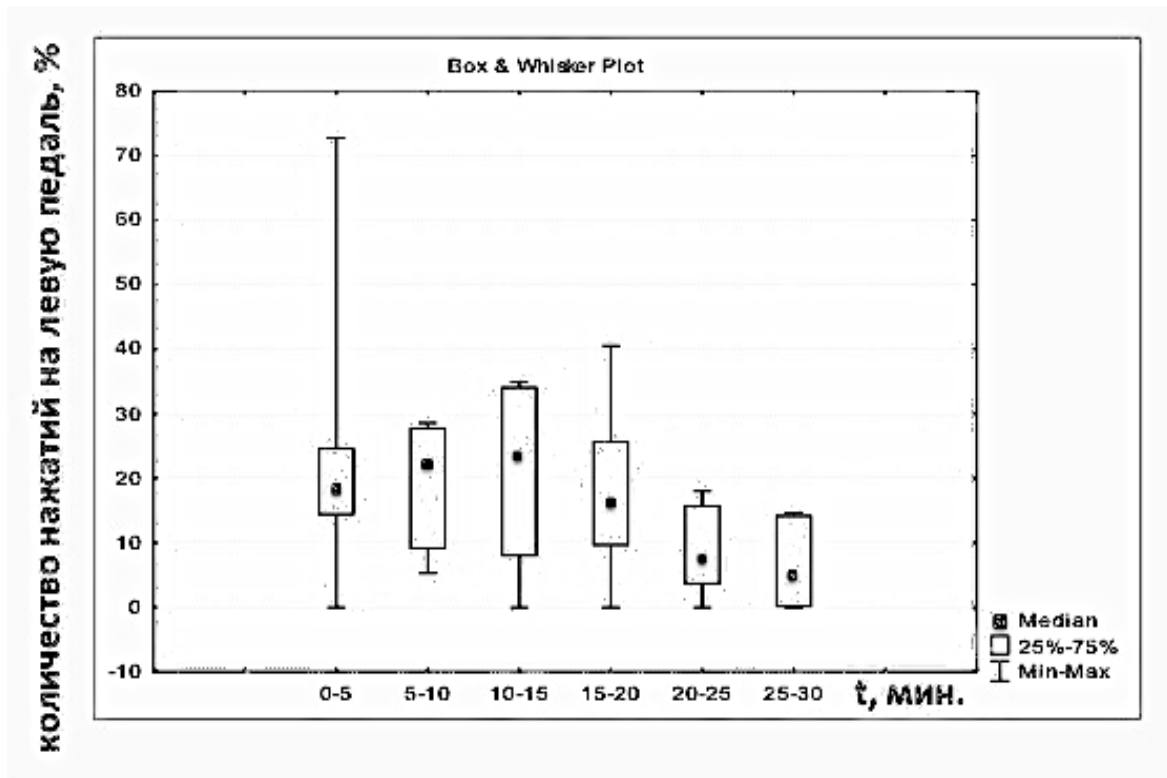


Рисунок 25. Число ошибочных актов (нажатий на левую неэффективную педаль – реактивация прошлого опыта) в процессе переобучения нажатию на правую педаль.

При сопоставлении усредненных данных, можно выделить период 10-15 мин., который соответствует некоему переломному моменту в ходе сессии. Начиная с этого этапа, крысы все чаще нажимают на правую педаль, и одновременно с этим начинается уменьшение количества ошибочных нажатий (реактиваций имеющегося опыта).

Анализ распределения числа подходов к кормушке при переучивании нажатия на правую педаль показал достоверное увеличение числа подходов в период 5-10 мин. по сравнению с периодом 0-5 мин. и 10-15 мин. (критерий Вилкоксона, $Z=2,267$; $p=0,023$). Данная тенденция наблюдается и по отдельности для каждого животного, без исключения (Рисунок 26). Такое характерное увеличение проверок кормушки максимально связано с реактивацией прошлого опыта.

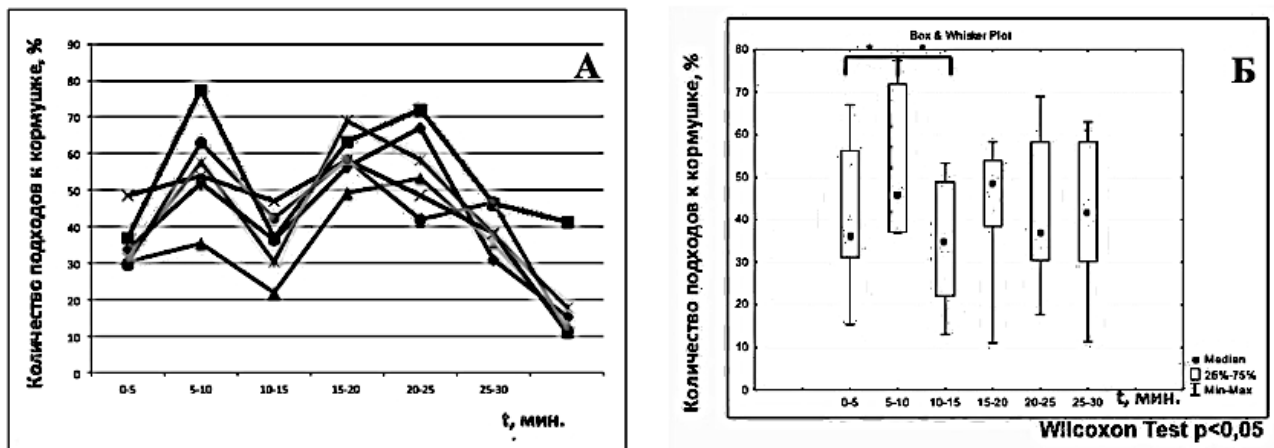


Рисунок 26. Распределение числа подходов к кормушке при переобучении нажатия на правую педаль: (А) для каждого животного в отдельности; (Б) статистически усредненные данные по всем животным.

Аналогичная зависимость в распределении числа подходов к кормушке в течение сессии наблюдалась и при обучении животных нажатия на левую педаль. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что процесс брут-форсинга тесным образом связан с ориентировочно-исследовательским или поисковым поведением при приобретении нового опыта. Такой комплекс ориентировочных актов является начальным этапом любого обучения (Анохин, 1958; Виноградова, 1961; Соколов, 1958). Однако новизна не может вызывать ориентировочно-исследовательское поведение, потому что в этом случае всегда бы прерывалось любое поведение на что-то новое (Buzsáki, 1982). Довольно давно была высказана

гипотеза, что ориентировочная реакция определяется «историей» организма (Конорский, 1958). Экспериментально было показано, что выраженность и направленность пробного поведения отличаются в зависимости от предварительной истории обучения (Сварник et al., 2011).

3.3.4 Общие закономерности в поведении и нейронной импульсной активности при формировании нового пищедобывательного навыка у крыс

На завершающем этапе нашего исследования была предпринята попытка охарактеризовать этапы формирования пищевого навыка и сопоставить изменения поведения с развитием нейронной импульсной активности (Полякова & Сварник, 2015).

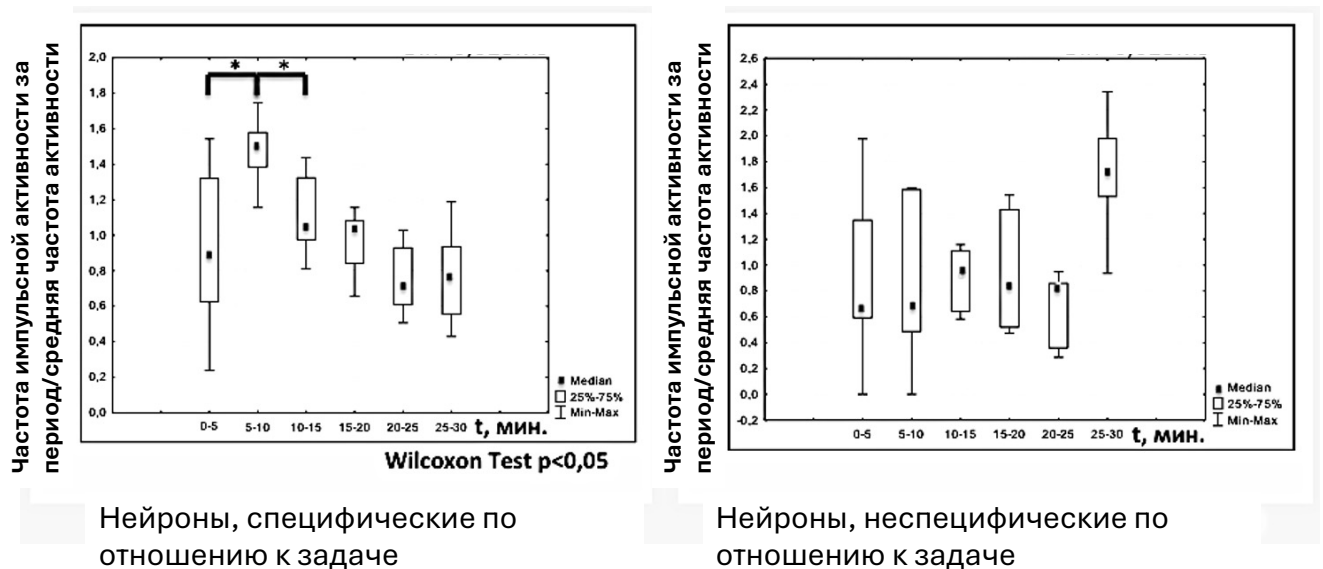


Рисунок 27. Распределение частоты нейронной активности в ходе сессии формирования нового элемента пищедобывательного инструментального навыка.

Согласно анализу поведения (см. выше) период с 5 по 10 минуту характеризуется максимальной выраженностью демонстрации животными ранее сформированного поведения. И именно этот период характеризуется достоверным (критерий Вилкоксона, $Z=2,041$; $p=0,041$) увеличением частоты нейронной активности (по сравнению с предыдущим и последующим периодом), причем только у нейронов, специфических по отношению к пищевому поведению (Рисунок 27).

Таким образом, увеличение частоты импульсной активности (как частное проявление процесса брут-форсинга) может лежать в основе обнаружения правильного адаптивного поведения при формировании нового элемента индивидуального опыта.

3.3.5 Вариативность нейронной импульсной активности при формировании нового пищедобывательного навыка у крыс

Анализ вариативности нейронной активности проводился по многомерным репрезентациям частот импульсов в единицу времени каждого акта и каждого из специфических нейронов и неспецифических по отношению к задаче нейронов (Karlsson et al., 2012). Каждое успешное получение пищи в кормушке было представлено одной точкой в таком трехмерном пространстве, где каждая ось пространства – частота импульсной активности в период \pm одна секунда вокруг одной из точек, разделяющих акты: начало отхода от педали, подход к кормушке, завершение нахождения у кормушки. Мерой вариативности считалось среднее значение расстояний между всеми точками для данного нейрона.

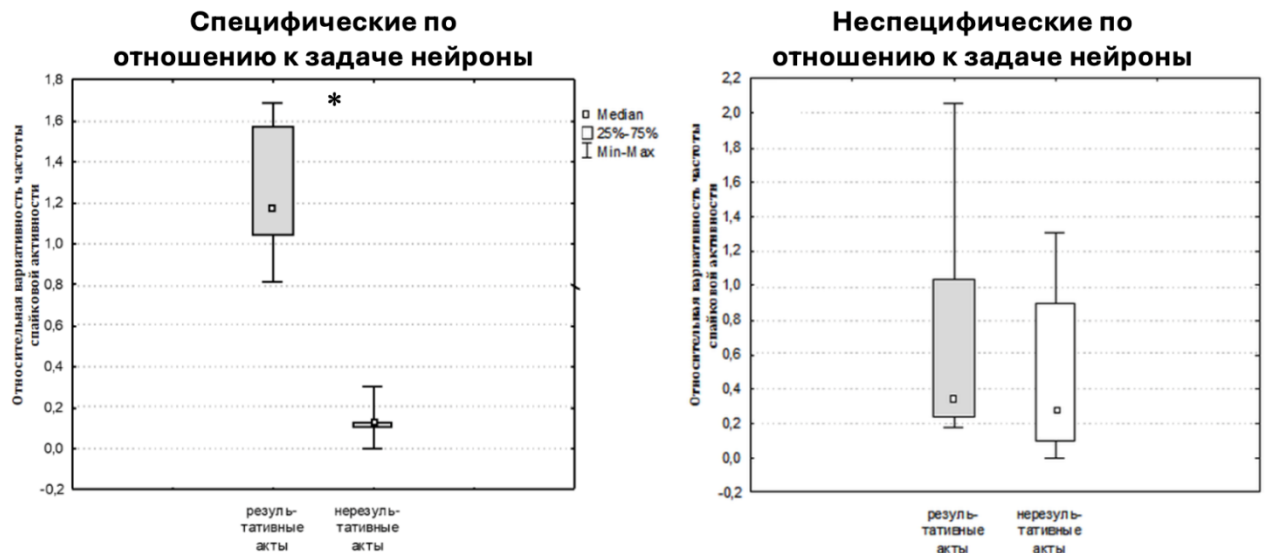


Рисунок 28. Вариативность частоты импульсной активности нейронов, специфических по отношению к задаче, и неспецифических по отношению к задаче, при выполнении результативных и нерезультативных актов. * - достоверные различия по критерию Вилкоксона, $z=2.02$, $p=0,04$.

Вариативность импульсной нейронной активности оказалась достоверно выше у специфических нейронов в результативных актах, по сравнению с нерезультативными актами (критерий Вилкоксона, $z=2.02$, $p=0,04$) (Рисунок 28). Таких различий не было обнаружено для неспецифических по отношению к задаче нейронов (критерий Вилкоксона, $z=1.24$, $p=0,21$).

Таким образом, можно предполагать, что в процессе формирования нового элемента опыта происходит перебор некоторого числа организаций нейронной активности (процесс брут-форсинга), что и приводит к обнаружению адаптивной, ведущей к достижению результата, комбинации нейронов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной литературе обнаруживается большое число данных о специфической импульсной активности нейронов в самых различных видах поведения и задачах. При автоматизированном, хорошо выученном поведении можно говорить о существовании специализации нейрона, которая проявляется в

100% случаев выполнения того или иного поведенческого акта (Швырков, 1995). В то же время непосредственно в самом начале формирования нового элемента опыта, когда новые правильные поведенческие акты чередуются с выполнением неэффективного, ранее выученного поведения и эффективными и неэффективными пробами нового, наблюдаются модификации нейронной активности как по времени активации, так и по частоте (Arduin et al., 2013; McKenzie et al., 2013; Yu et al., 2012). Можно предположить, что развитие специфических активаций происходит постепенно и начинается с увеличения частоты и вариабельности активности большого числа нейронов (частные аспекты брут-форсинга). Схожие данные об увеличении частоты нейронной активности на начальных этапах обучения были опубликованы рядом исследователей (An et al., 2012; Churchland et al., 2006; Ladenbauer et al., 2014). Континуальность научения была также показана у людей при приобретении нового опыта решения психофизической задачи (Апанович и др., 2026, в печати).

В наших экспериментах было продемонстрировано, что в ситуации рассогласования (сессия без пищи в открытом поле или начало нового обучения в инструментальной клетке) общая активность нейронов повышается, что может являться отражением увеличения вариабельности активности нейронов для последующего их отбора и вхождения в новые группы/сети, специфически связанные с данным поведением. А стабилизация поведения с течением сессии инструментального обучения сопровождается снижением процента случаев активации у части нейронов. В работах одних авторов было продемонстрировано что, ситуация рассогласования сопровождается большим проявлением готовности нейронов к активности, т.е., более быстрым потенцированием, по сравнению с контрольными условиями (An et al., 2012). Другие констатируют факт повышенной вариабельности частоты активаций нейронов в начале выполнения целенаправленных действий и ее дальнейшим снижением, даже в случаях незначительного изменения средней частоты (Churchland et al., 2006; Pruszynski & Johansson, 2014). При этом частота и вариабельность нейронной активности

зависят от того, сколько рассогласований имеющегося опыта случилось в истории обучения (Кузина & Александров, 2019).

Таким образом, можно сделать вывод, что, прежде чем нейронная активность выйдет на новый качественный уровень – нейронную специализацию относительно элемента индивидуального опыта, сопровождающуюся некоторыми характерными свойствами, объективно возникает ситуация необходимости разрешения внутреннего противоречия нейронной группы, в качестве которой и выступает ситуация рассогласования. Данная ситуация разрешения возникшего внутреннего противоречия характеризуется поиском выхода из нее посредством расшатывания, перестройки, перегруппировки систем (брут-форсинг), что влечет за собой качественные изменения характеристик ее отдельных элементов.

Нами было выявлено, что определяющим фактором при формировании специфичности является наличие/отсутствие награды. Можно предположить, что неоднократное успешное повторение навыка сопровождается переходом специфической активности в нейронную специализацию.

В настоящее время вариативность нейронной активности при выполнении животным внешне одинакового поведения, т.е., изменчивость частоты активности нейрона или длительности межспайкового интервала от акта к акту, получает все более пристальное внимание. Вариативность мембранного потенциала, вариативность импульсной активности отдельных нейронов и вариативность скоррелированной активности в нейронных парах снижаются от начала предъявления стимула животным (Churchland et al., 2010). Такая вариативность, судя по всему, не является просто случайным нейронным шумом, но какова ее функция – остается предметом дебатов (Balaguer-Ballester, 2017; Stein et al., 2005). Было показано, что вариативность (Fano фактор, например) в активности нейронной популяции, селективной по отношению к тренируемой задаче, снижается после успешно выполненного акта, что связывают с возрастанием внимания (внимание может быть понято как предсказание в узкой области) (Rabinowitz et al., 2015). Аналогично было показано, что с течением научения вариативность нейронной активности также снижается (Ni et al., 2018).

Вариабельность должна сопровождать начальные этапы научения, потому что она означает более частые опросы окружающей среды и позволяет осуществлять селекцию в дальнейшем. В соответствии с представлениями группы Е. Кунина живая система не может выжить в мире, который меняется чаще, чем эта система может выучить/опрашивать (Vanchurin et al., 2022). Таким образом, процесс научения может быть представлен как непрерывный поток предсказаний более широкого или более узкого характера, выражающийся в переборе состава нейронных групп (брут-форсинг).

3.4. Результаты экспериментов по последовательному формированию инструментальных навыков с мотивациями из разных доменов

Для установления закономерностей вовлечения нейронов уже имеющегося индивидуального опыта были проведены эксперименты по оценке распределения транскрипционного фактора *c-fos* (как маркера «обучающихся» нейронов) при формировании навыка пищедобывательного поведения на фоне ранее приобретенного инструментального навыка питьевого поведения (Сварник et al., 2014). Животные формировали и закрепляли навык питьевого поведения (с использованием вибриссной подушки либо левой, либо правой стороны тела) в течение нескольких дней, а затем формировали новый элемент опыта пищедобывательного поведения (см. раздел 2.2.3). В этих экспериментах были получены следующие результаты.

Число *c-fos*-положительных нейронов в различных структурах двух полушарий головного мозга животных разных групп оказалось не одинаковым (Рисунок 29). Число *c-fos*-положительных нейронов у животных контрольной группы из домашней клетки равнялось 12 ± 5 в 1 мм^2 (среднее \pm стандартная ошибка, здесь и далее) для ретроспленальной коры и 8 ± 7 в 1 мм^2 для бочонкового поля соматосенсорной коры.

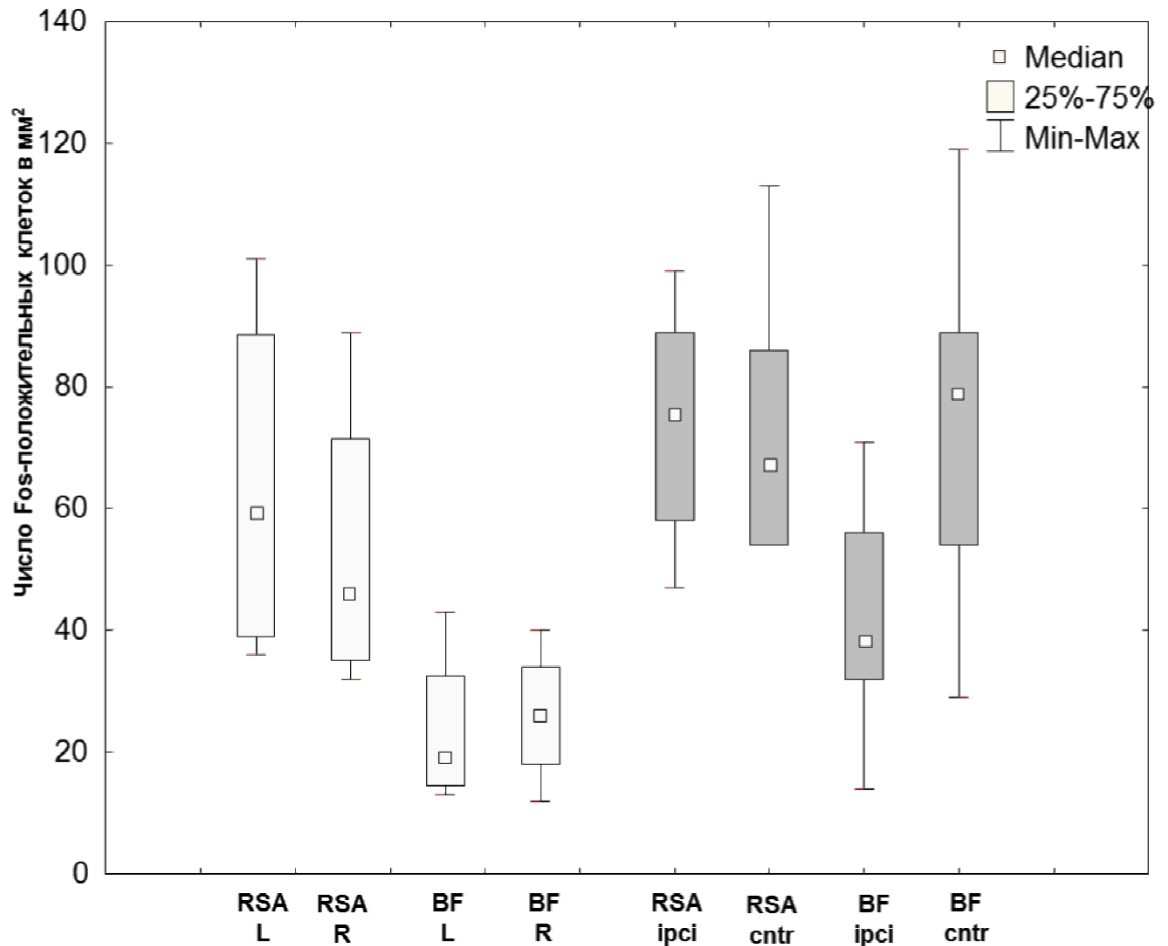


Рисунок 29. Число *c-fos*-положительных клеток в мм² в ретросплениальной (RSA) и бочонковом поле соматосенсорной коры (BF) при обучении пищедобывательному навыку после предварительного обучения неинструментальному питьевому навыку (белые столбики) и после предварительного обучения инструментальному питьевому навыку (серые столбики). L – левое полушарие, R – правое полушарие, ipci – ипсилатеральное полушарие по отношению к вибриссной подушке, использованной при выполнении первого питьевого навыка, cntr – контралатеральное полушарие по отношению к вибриссной подушке, использованной при выполнении первого питьевого навыка.

Было установлено, что приобретение элемента опыта, связанного с выполнением пищедобывательного поведения нажатия на педаль после опыта питьевого «вибриссного» навыка, связано с индукцией экспрессии Fos как в нейронах ретроспленальной коры, так и в нейронах бочонкового поля соматосенсорной коры по сравнению с контрольной группой из домашней клетки (критерий Манна - Уитни, $z=-2.39$ и $z=-2.32$ соответственно, $p=0.02$). Однако у животных группы «инструментальное питьевое» число *c-fos*-положительных нейронов в бочонковом поле соматосенсорной коры оказалось достоверно больше в контралатеральном полушарии (по отношению к вибриссной подушке, использованной при предварительном обучении питьевому навыку) – 3 ± 11 клеток в 1 мм^2 , чем в ипсилатеральном полушарии – 41 ± 7 клеток в 1 мм^2 (критерий Вилкоксона, $z=2.20$; $p=0.03$). При этом число *c-fos*-положительных нейронов в ретроспленальной коре достоверно не различалось между полушариями (критерий Вилкоксона, $z=0$, $p>0.05$) и в среднем составило 74 ± 7 клеток в 1 мм^2 .

Достоверных различий в числе *c-fos*-положительных нейронов между правым и левым полушарием у животных группы «неинструментальное питьевое» не было обнаружено ни в ретроспленальной коре (критерий Вилкоксона, $z=1.83$, $p>0.05$), ни в бочонковом поле соматосенсорной коры (критерий Вилкоксона, $z=0.37$, $p>0.05$). У животных данной группы число *c-fos*-положительных нейронов в ретроспленальной коре составило 59 ± 14 в 1 мм^2 , а число таких нейронов в бочонковом поле соматосенсорной коры – 25 ± 5 в 1 мм^2 . Число *c-fos*-положительных нейронов в ретроспленальной коре у животных группы «неинструментальное питьевое» превышало число *c-fos*-положительных нейронов у контрольных животных из домашней клетки (критерий Манна - Уитни, $z=-2.12$, $p=0.03$). Для бочонкового поля соматосенсорной коры таких различий обнаружено не было (критерий Манна - Уитни, $z=-1.76$, $p=0.07$). У животных данной группы число *c-fos*-положительных нейронов в бочонковом поле не отличалось достоверно от числа *c-fos*-положительных нейронов в бочонковом поле ипсилатерального (по отношению к вибриссной подушке, использованной при предварительном

обучении питьевому навыку) полушария животных группы «инструментальное питьевое» (критерий Манна - Уитни, $z=-1.3$, $p>0.05$). Однако и в левом бочонковом поле, и в правом было найдено достоверно меньше *c-fos*-положительных нейронов, чем в бочонковом поле контралатерального (по отношению к вибриссной подушке, использованной при предварительном обучении питьевому навыку) полушария животных группы «инструментальное питьевое» (критерий Манна - Уитни, $z=-2.35$ и в первом, и во втором случае, $p=0.02$). Достоверных различий по числу *c-fos*-положительных нейронов в ретроспленальной коре не было обнаружено между группой «неинструментальное питьевое» и группой «инструментальное питьевое» (критерий Манна - Уитни, $z=-0.85$, $p>0.05$).

С целью изучения эффектов временной регрессии (Александров et al., 2017) на процессы формирования элементов нового опыта проводились также эксперименты по введению этанола животным непосредственно перед формированием навыка пищедобывательного поведения, как это описано выше. Известно, что алкоголь «блокирует» в большей степени активность нейронов относительно недавно приобретенных систем (Alexandrov et al., 1998; Alexandrov et al., 1993), тогда можно предположить, что введение алкоголя при формировании нового опыта оказывает в большей степени влияние на процессы именно аккомодационной реконсолидации, т. е. на процессы модификации тех систем, которые были сформированы ранее.

В последний экспериментальный день после интраперитонеальной инъекции алкоголя (этанол; 0,5 г/кг) животных помещали на 30 мин в экспериментальную клетку, содержащую педаль и кормушку, для обучения пищедобывательному навыку нажатия лапами на педаль.

В описываемых экспериментах с введением алкоголя было выявлено, что при формировании второго, пищедобывательного навыка алкоголь «блокирует» активацию (по белку *c-fos*) нейронов систем первого, питьевого навыка. Число *c-fos*-положительных нейронов в контралатеральном бочонковом поле при втором обучении под воздействием алкоголя оказалось достоверно меньшим, чем в ситуации без алкоголя (критерий Манна–Уитни, $z = 2,72$; $p = 0,006$; величина

эффекта (effect size) $r=0,79$) (Рисунок 30). Также оказалось, что животные, находящиеся под влиянием алкоголя, были менее активны, чем животные, не находящиеся под влиянием алкоголя (критерий Манна–Уитни, $z = 2,32$, $p = 0,02$; величина эффекта $r=0,67$), что выражалось как в снижении общей длины трека и общей длительности двигательной активности, так и в снижении средней скорости. Общий паттерн распределения нейрогенетических изменений в коре головного мозга оказался одинаковым как под воздействием алкоголя, так и без него. Но при этом в целом под воздействием алкоголя число активированных нейронов в корковых структурах головного мозга оказалось в разы меньшим, чем без этого воздействия (критерий Манна–Уитни, $p < 0,01$ для обеих проанализированных структур в обоих полушариях; величина эффекта $r=0,83$ для ретроспленальной коры), что соответствует данным литературы (напр., (Lu et al., 2014).

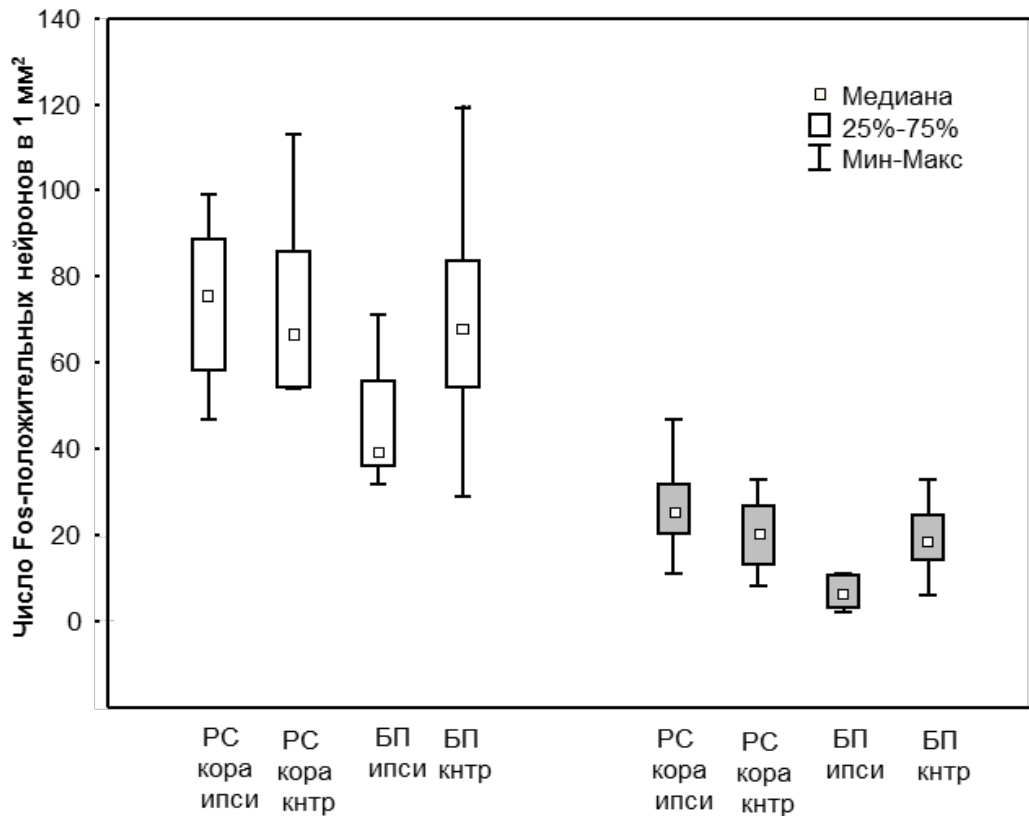


Рисунок 30. Распределение нейрогенетических изменений (оцениваемых по белку Fos) в ретроспленальной коре (РС кора, RSA) и бочонковом поле соматосенсорной коры (БП, S1BF) головного мозга крыс при формировании нового навыка без введения алкоголя (белые столбики) и на фоне введения алкоголя (серые столбики). ипси (ipsi) – то же полушарие головного мозга по отношению к использованной в предыдущем опыте вибриссной подушке, кнтр (cntr) – противоположное полушарие.

Таким образом, было установлено, что под воздействием алкоголя меняется нейронное обеспечение процесса приобретения нового опыта, оцениваемое по числу клеток, вовлеченных в нейрогенетические изменения. В частности, меньше нейронов вовлекалось в этот процесс в тех областях, нейроны которых были вовлечены в приобретение первого навыка. Можно предположить, что под воздействием алкоголя дифференциация предыдущего опыта, связанная с аккомодационной реконсолидацией, происходит в меньшей степени, чем без такого воздействия.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами было показано, что при формировании пищедобывательного навыка (без использования вибрисс как условия получения пищи) происходит индукция экспрессии транскрипционного фактора *c-fos* в нейронах бочонкового поля соматосенсорной коры в том случае, если в предварительном опыте у этих животных было обучение инструментальному питьевому навыку, требовавшему использования вибрисс. Причем оказалось, что индукция *c-fos* наиболее выражена в нейронах того полушария, которое являлось контралатеральным по отношению к вибриссной подушке, использованной при предварительном обучении питьевому навыку животными группы «инструментальное питьевое». Используемая в исследовании контрольная группа животных с «невибриссным» навыком, уравненная по всем параметрам с экспериментальной группой и отличающаяся от нее только отсутствием

предварительного опыта «вибриссного поведения», показывает, что само по себе приобретение пищевого навыка не вызывает индукцию экспрессии *c-fos* в нейронах бочонкового поля соматосенсорной коры.

Полученные результаты позволяют предположить, что распределение нейронов, вовлекаемых в формирование второго навыка, зависит от предварительно сформированного первого навыка. При изучении нейронного обеспечения уже сформированного индивидуального опыта было показано, что разная история предварительного обучения приводит к различающимся структурам индивидуального опыта, выявляемым при внешне неразличимом выполнении одного и того же навыка (Горкин & Шевченко, 1993, 1995). Такие данные позволяют предполагать, что предыдущая история обучений имеет значение для текущего обучения. В пользу такого предположения, хотя и косвенно, говорят и данные о влиянии предварительной истории обучения на текущие нейрогенетические модификации в головном мозге при переучивании навыка (Амельченко et al., 2012).

В настоящее время, хотя много таких исследований проводилось и ранее (Аверкин et al., 2001; Александров & Корпусова, 1987; Бобровников, 1989; Горкин & Шевченко, 1993; Швыркова & Андрушко, 1990), все большую актуальность приобретает сопоставление двух и более нейронных популяций, обеспечивающих разные поведенческие навыки или разные реализации одного и того же навыка. Так при регистрации нейронной активности было показано, что в миндалине есть специфические нейронные группы для двух разных видов поведения (Herry et al., 2008). Также было показано по активации экспрессии раннего гена *arc*, что при исследовании двух разных контекстов у животных активируются две разные нейронные популяции (Guzowski et al., 1999). В то же время при последовательном формировании двух разных навыков у мышей было продемонстрировано, что формирование нового навыка обеспечивается реорганизацией своего набора дендритных шипиков; при этом вовлекаемые в эти два вида обучения нейроны, по-видимому, являются одними и теми же (Xu et al., 2009; Yang et al., 2009).

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что при последовательном формировании второго навыка активируются нейроны первого навыка, даже если навыки относятся к разным мотивационным доменам. В этом случае можно говорить о дополнительных модификациях нейронов, уже специализированных относительно первого навыка, т.е., претерпевающих процессы аккомодационной реконсолидации при формировании второго навыка (Alexandrov et al., 2001). Эти механизмы могут предположительно лежать в основе выявляемой экспериментально субъективной значимости ситуации и воспринимаемого качества (Носуленко, 2022). Возможно, вовлечение нейронов в новое обучение зависит от предыдущей истории его электрической активности (Guzowski et al., 2006) и связано с повышенной возбудимостью мембраны (Silva et al., 2009).

Неоднократно выдвигалось предположение и было показано, что именно состояние повышенной возбудимости мембраны нейронов способствует аллокации нового опыта в эти нейроны (Han et al., 2007). Имея в виду временные рамки увеличенной возбудимости нейронной группы после обучения (до 6 часов), можно создавать фальшивую память у мышей, предъявляя им нейтральный стимул через три часа после обучения, но не через 24 (Lau et al., 2020). Также через три часа после обучения условно-рефлекторному замиранию у мышей в нейронах миндалины наблюдается увеличение на постсинаптической мембране числа AMPA-рецепторов к глутамату, лежащих в основе модуляции постсинаптических потенциалов в сторону деполяризации (Rumpel et al., 2005). В другом исследовании было показано, что в период до пяти часов нейронная группа приобретенного опыта остается в том состоянии, когда к ней может быть «добавлена новая информация»: при финальном тестировании мыши замирают при предъявлении объекта, с которым они ассоциируют запах опасной обстановки, если объект с запахом предъявлялись им в домашней клетке в период до пяти часов после первоначального обучения запаху и удару в новой обстановке (Chowdhury & Caroni, 2018). Можно предполагать, что такие реактивации происходят «волнами» с неизвестным периодом, который может предположительно зависеть от характера

научения, то есть, от содержания формируемого опыта. Также кажется логичным, что ситуация новизны выступает как фактор таких реактиваций.

Было показано для пальвольбуминовых корзинчатых клеток гиппокампа, что в период 12-14 часов после обучения происходят повторные реактивации нейронной группы приобретенного опыта опасной обстановки, причем эти реактивации связаны с активностью дофаминовых рецепторов, индукцией экспрессии Fos и высокочастотными разрядами в суммарной активности нейронов данной структуры (Karunakaran et al., 2016).

Введение алкоголя в наших экспериментах оказывает влияние на недавно активированные нейроны, т.е., блокирует именно недавний опыт, как было показано ранее, например, на людях (Alexandrov et al., 1998), и угнетает активность недавно сформированных нейронных групп (Alexandrov et al., 1998; Alexandrov et al., 1993; Alexandrov et al., 2001; Alexandrov et al., 2013) (подробнее см. в (Александров et al., 2017)).

Известно, что алкоголь может действовать через различные фармакологические механизмы. Амнестический эффект алкоголя, главным образом, связывается с подавлением активности NMDA-рецепторов и потенцированием ГАМК-опосредованного ингибирования активности нейронов (Nomura & Matsuki, 2008). Однако, исследования показывают, что эффекты алкоголя на нейронную активность варьируют в зависимости от того, в какой структуре находятся нейроны (Alexandrov et al., 1993; Alexandrov et al., 2001; White et al., 2000). Таким образом, нельзя говорить об общем глобальном влиянии алкоголя: в одних структурах показано увеличение активности нейронов при введении алкоголя, а в других, наоборот, подавление их активности (Verbanck et al., 1990).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при научении в условиях алкогольной регрессии в меньшей степени выражено вовлечение корковых областей в формирование новых элементов опыта. Это вовлечение основано на селекции активированных нейронов для брут-форсинга и последующей их специализации в отношении формирующегося элемента. В

условиях алкогольной регрессии также менее выражена реорганизация, «подстройка» уже имевшегося у индивида опыта, обеспечивающая включение вновь формируемых систем в структуру опыта.

3.5. Результаты экспериментов по исследованию направленного манипулирования возможностью реактивации имеющегося опыта при научении

3.5.1 Введение новизны перед научением

Для изучения закономерностей актуализации опыта и влияния этих процессов на процесс приобретения нового опыта крысы обучались последовательно в поведенческих установках «открытое поле», в инструментальной установке для осуществления питьевого поведения и в установка пищедобывательного поведения (Сварник et al., 2019). В установке «открытое поле» см. (Ennaceur & Delacour, 1988)) тесты на предпочтение нового объекта в открытом поле проводились первые два дня по 15 минут, и третий и четвертый дни по 5 минут. В последний день часть животных ($n=7$) помещалась на 5 минут в ту экспериментальную клетку, где проводился тест на предпочтение объектов, при этом один объект перемещался на новое место относительно того, где он находился при последнем помещении крыс в эту обстановку (подробнее см. (Ennaceur et al., 2005)). Таким образом, моделировалась актуализация имеющегося опыта в условиях новизны (группа «актуализация»). Сразу после окончания данного теста этих крыс в течение 30 минут обучали в другой клетке (и другом помещении) пищедобывательному инструментальному поведению нажатия на педаль. С животными группы «активный контроль» производились все те же манипуляции (тест открытого поля, тест на предпочтение объектов, питьевое инструментальное обучение, пищедобывательное обучение) за исключением актуализации имеющегося опыта перед формированием пищедобывательного поведения (животных не тестировали на предпочтение объектов непосредственно перед пищедобывательным обучением). Спустя 75 минут после окончания

обучения пищедобывательному навыку животных усыпляли ингаляционным наркозом (эфиром) и осуществляли декапитацию.

В результате серии последовательных научений животные формировали несколько групп компонентов опыта, связанных с нахождением в обстановке открытого поля (экспериментальная клетка №1), взаимодействием с непищевыми объектами в открытом поле, вибриссо-опосредованным питьевым навыком в экспериментальной клетке №2 и пищедобывательным навыком нажатия на педаль в экспериментальной клетке №3. При этом нейрогенетические изменения в мозге оценивали только после формирования последнего навыка в экспериментальной клетке №3.

В данном исследовании использовались животные (самцы крыс линии Long-Evans, $n=13$) двух возрастных групп: 5 месяцев и $19,5 \pm 1,5$ месяцев. Однако животные двух возрастных групп не отличались по общеповеденческим характеристикам в обстановке открытого поля, а также по скорости перемещения и длине пройденного пути при обучении пищедобывательному навыку в клетке № 3 (критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$ во всех случаях), поэтому для дальнейшего анализа крысы разного возраста были объединены в одну группу.

Было обнаружено, что после формирования пищедобывательного навыка нажатия на педаль в экспериментальной клетке №3 число Fos-положительных нейронов в ретроспленальной коре не различалось между группами «актуализация» и «активный контроль» для обоих полушарий (критерий Манна–Уитни, $z = 0,54$ и $z = 1,56$, соответственно, $p > 0,05$, $n=6$; $n=5$). Здесь и далее оценку нейрогенетических изменений производили отдельно для контралатерального и ипсилатерального полушария (по отношению к используемой животным в питьевом навыке вибриссной подушке). Данные по плотности Fos-положительных нейронов в обоих полушариях ретроспленальной коры и бочонковом поле соматосенсорной коры представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Плотность Fos-положительных нейронов в ретроспленальной и соматосенсорной коре в группах «актуализация» и «активный контроль» (число нейронов в 1 мм²). В скобках даны перцентили, 25% и 75%, соответственно.

	РЕТРОСПЛЕНИАЛЬНАЯ КОРА		БОЧОНКОВОЕ ПОЛЕ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ	
	Ипсилатерал ьное полушарие	Контралатерал ьное полушарие	Ипсилатерал ьное полушарие	Контралатерал ьное полушарие
АКТУАЛИЗА ЦИЯ	155 (114 – 270)	106 (37 – 171)	109 (109 – 110)	50 (38 – 99)
АКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ	88 (86 - 128)	94 (71 - 106)	51 (48 - 70)	57 (19 - 59)

Оказалось, что по числу Fos-положительных нейронов в ретроспленальной коре группы «актуализация» и «активный контроль» не различались (Рисунок 31). Достоверные различия были обнаружены только для бочонковых полей соматосенсорной коры ипсилатерального полушария (критерий Манна–Уитни, $z = 2,4$, $p = 0,01$, $n=5$) (Рисунок 32).

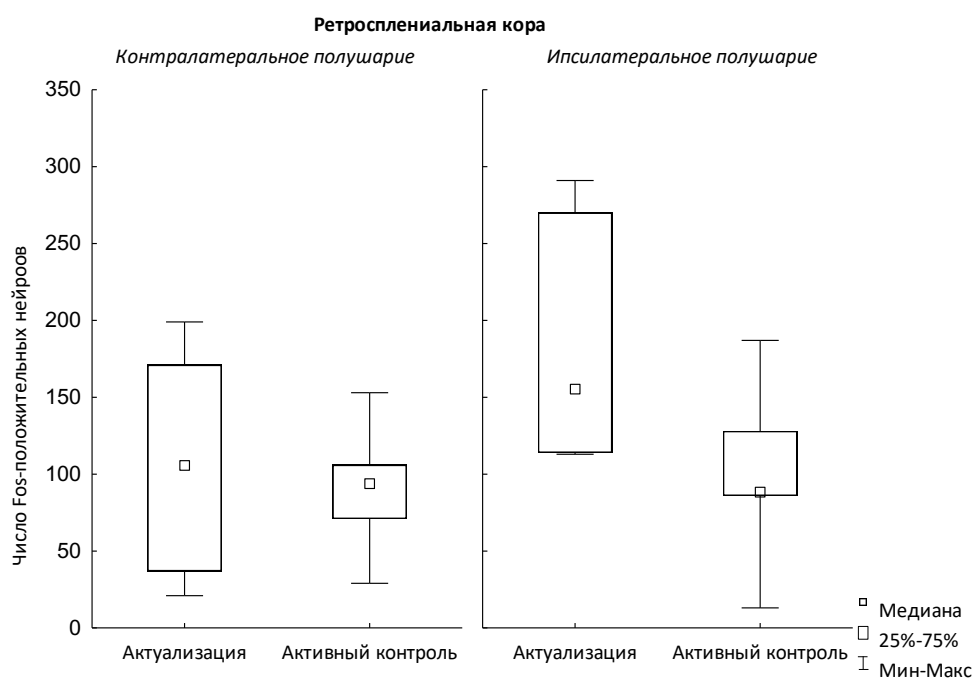


Рисунок 31. Индуцированные обучением пищедобывательному навыку нейрогенетические изменения (по белку Fos) в ретросплениальной коре в контралатеральном (левый график) и ипсилатеральном (правый график) полушариях по отношению к вибриссной подушке, использованной ранее в питьевом навыке (Сварник et al., 2019).

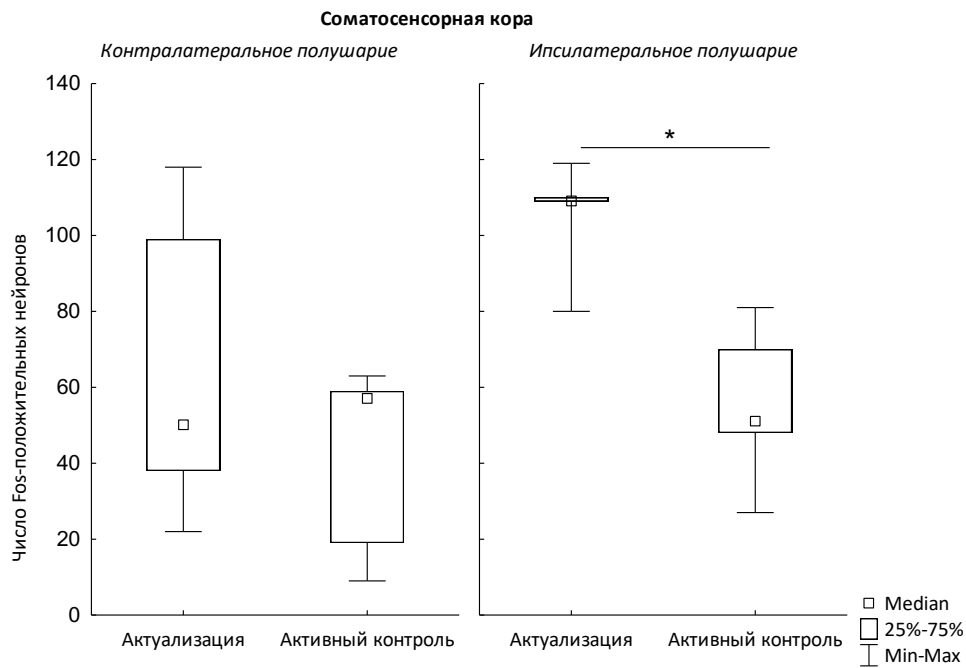


Рисунок 32. Индуцированные обучением пищедобывательному навыку нейрогенетические изменения (по белку Fos) в бочонковом поле соматосенсорной коры в контралатеральном (левый график) и ипсилатеральном (правый график) полушариях по отношению к вибриссной подушке, использованной ранее в питьевом навыке. * - $p < 0,05$. (Сварник et al., 2019)

При этом пищедобывательное поведение животных группы «актуализация» и «активный контроль» достоверно не различалось (Таблица 7).

Таблица 7. Основные параметры (медианы и 1 – 3 квартили) поведения животных групп «актуализация» и «активный контроль» при приобретении пищедобывательного навыка в экспериментальной клетке №3.

Группы	Время нахождения в зоне эффективных кормушек, %	Время нахождения в зоне неэффективных кормушек, %	Время в зоне эффективной педали, %	Время в зоне эффективной педали, %	Средняя длительность стояк, сек	Суммарная длина пути, см
АКТУАЛИЗАЦИЯ	61,6 (54,83–74,97)	11,73 (10,7–16,06)	21 (12,73–24,5)	3,3 (2,4–7,8)	1,31 (0,75–1,65)	14167 (9200-17458)
АКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ	71 (66,06–76,6)	9,41 (8,47–13,06)	12,55 (11,76–19,97)	3,5 (2,83–4,43)	1,8 (1,72-2)	8203 (7743-8739)

Например, как у животных группы «актуализация», так и у животных группы «активный контроль» наблюдался достоверно более высокий процент времени нахождения в зоне эффективных кормушек по сравнению с временем, проведенным в зоне неэффективных кормушек (критерий Вилкоксона, $z = 2,37$, $p = 0,018$ и $z = 2,2$, $p = 0,028$, $n=7$; $n=6$, соответственно), что свидетельствует об одинаково успешном прохождении этапа нахождения источника пищи в процессе обучения в обеих группах крыс. Также животные данных групп не различались по времени, проведенному в зоне эффективной педали (критерий Манна–Уитни, $z = 1$, $p > 0,05$, $n=7$; $n=6$). По другим актам, специфическим для выполнения пищедобывательного поведения, также не было обнаружено достоверных различий. Таким образом, кратковременная актуализация ранее сформированного опыта в новом контексте перед формированием нового элемента опыта не приводила к изменению «эффективности» научения, оцениваемой с помощью выбранных параметров. В то же время две экспериментальные группы животных

различались по особенностям выполнения поведения, которое являлось «неспецифическим» (Ковалёв et al., 2019) для формируемого пищедобывательного навыка. Так, средняя длительность выполнения стоек у животных группы «актуализация» была достоверно меньше, чем у животных группы «активный контроль» (критерий Манна–Уитни, $z = -2,5$, $p = 0,012$, $n=7$; $n=6$). У крыс группы «актуализация» суммарная длина пути при обучении нажатия на педаль была значимо больше, чем в группе «активного контроля» (критерий Манна–Уитни, $z = 2,07$, $p = 0,038$, $n=7$; $n=6$). Причем разница не обнаруживалась между группами в первом десятиминутном периоде (критерий Манна–Уитни, $z = 1,35$, $p > 0,05$, $n=7$; $n=6$) и во втором (критерий Манна–Уитни, $z = 1,64$, $p > 0,05$, $n=7$; $n=6$), но становилась достоверной в третьем периоде (критерий Манна–Уитни, $z = 2,35$, $p = 0,0184$, $n=7$; $n=6$). В то же время, в группе «актуализация» не было достоверных различий по пройденному пути между всеми десятиминутными периодами (критерий Вилкоксона, $p > 0,05$ во всех случаях, $n=7$), а в группе «активный контроль» достоверные изменения были обнаружены только между первым и вторым периодами (критерий Вилкоксона, $z = 2,2$, $p = 0,027$, $n=6$). Не было обнаружено достоверных различий по скорости перемещения (Таблица 8) за все время сессии у животных между группой «актуализация» и группой «активный контроль» (критерий Манна–Уитни, $z = 1,215$, $p > 0,05$, $n=7$; $n=6$), однако, в третьем периоде такие различия присутствовали: у животных группы «актуализация» скорость перемещения оказалась выше (критерий Манна–Уитни, $z = 2,145$, $p = 0,0318$, $n=7$; $n=6$). При этом у животных этой группы скорость перемещения не менялась между первым и вторым десятиминутными периодами, а также между вторым и третьим (критерий Вилкоксона, $z = 1,26$ и $z = 1,35$ соответственно; $p > 0,05$ во всех случаях, $n=7$). А у животных группы «активный контроль» скорость достоверно увеличивалась только от первого периода ко второму (критерий Вилкоксона, $z = 2,2$, $p = 0,027$, $n=6$).

Таблица 8. Средняя скорость перемещения (см/сек) животных групп «актуализация» и «активный контроль» при приобретении пищедобывательного навыка. В скобках даны перцентили, 25% и 75%, соответственно

Группы	Скорость перемещения в первом 10-минутном периоде	Скорость перемещения во втором 10-минутном периоде	Скорость перемещения в третьем 10-минутном периоде	Средняя скорость перемещения за все время сессии
АКТУАЛИЗАЦИЯ	7 (4,7 – 9,3)	8,6 (5,2 – 10,7)	8,6 (7 – 11,3)	8,17 (5,3 – 10,7)
АКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ	5,6 (5 – 6)	6,05 (6 – 6,2)	5,65 (5 – 6,3)	5,68 (5,67 – 6)

Таким образом, было установлено, что актуализация имеющегося опыта в ситуации новизны перед следующим обучением приводит к повышению общей активности животных, т.е. изменению «неспецифического» поведения при формировании нового опыта, но не ускоряет само научение. При этом мозговое обеспечение формирования нового опыта зависит от этой предварительной актуализации ранее сформированного опыта, в частности, число Fos-положительных нейронов оказывается у таких животных больше. Полученные результаты говорят в пользу раннего, предваряющего, запуска процессов брут-форсинга для оптимизации процесса научения.

3.5.2 Направленное увеличение числа ошибок при научении

Для проверки предположения о связи между двумя последовательно формируемыми навыками сопоставляли число ошибочных актов (выраженность ориентировочно-исследовательского поведения) при научении первому, питьевому навыку с использованием вибриссной подушки, связанной с активацией нейронов бочонкового поля соматосенсорной коры, с числом нейронов, маркированных экспрессией Fos в нейронах, при формировании второго,

пищедобывательного навыка нажатия на педаль (см. раздел 2.2). Сначала в первой клетке для получения капельки воды животному было необходимо провести вибриссной подушкой (левой или правой) по рычагу, а затем во второй клетке научиться нажимать на педаль для получения пищи.

Оказалось, что при большом числе неправильных действий в первой клетке в последствии через несколько дней при обучении во второй клетке у животных в бочонковых полях соматосенсорной коры обнаруживается больше Fos-положительных нейронов (Рисунок 33).

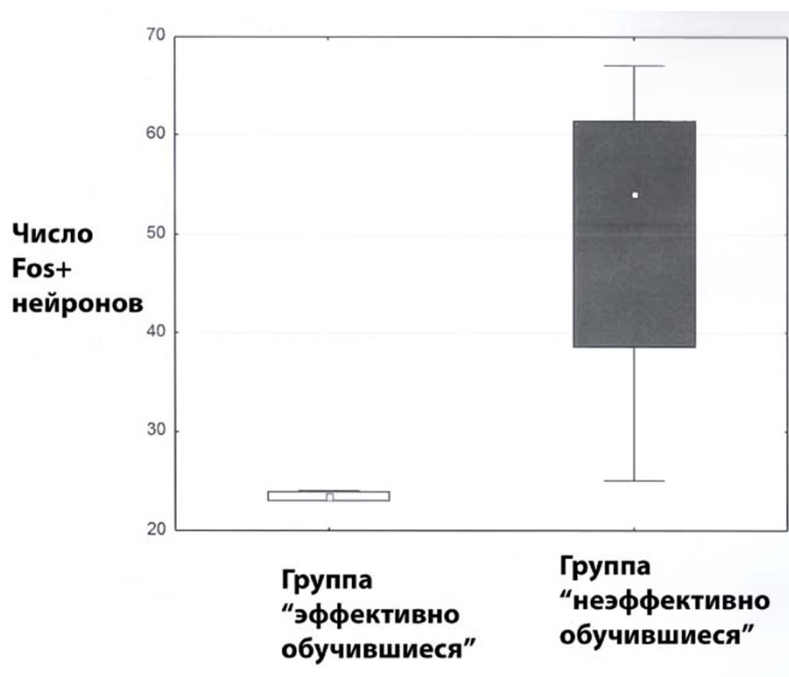


Рисунок 33. Число Fos-положительных нейронов в бочонковых полях соматосенсорной коры при формировании пищедобывательного навыка нажатия на педаль в двух группах, различающихся по эффективности формирования первого, питьевого навыка, которая оценивалась по числу ошибочных действий.

Таким образом, Было установлено, что число ошибок при формировании навыка 1 положительно коррелирует с числом Fos-положительных нейронов в бочонковых полях соматосенсорной коры (область содержащая нейроны, задействованные в приобретении «вибриссного» навыка) при формировании навыка 2.

На следующем этапе мы производили направленное увеличение числа ошибок (за счет неподкрепляемых, но, тем не менее, правильных актов) при формировании нового поведения у крыс и сопоставляли полученные поведенческие параметры научения с числом нейронов, подвергающихся нейрогенетическим изменениям, оцениваемым по числу Fos-положительных нейронов. Было проведено обучение навыку 1 (нажатие на левую педаль), а затем обучение навыку 2 (нажатие на правую педаль). При этом также осуществлялась видеорегистрация поведения. А затем проводился анализ числа Fos-положительных нейронов в корковых областях головного мозга животных.

Треки перемещений репрезентативных особей (успешного и неуспешного животных) групп «увеличение ошибок» и «контроль» (без направленного увеличения ошибок) по экспериментальной клетке в процессе приобретения навыка нажатия на педаль представлены на Рисунке 34.

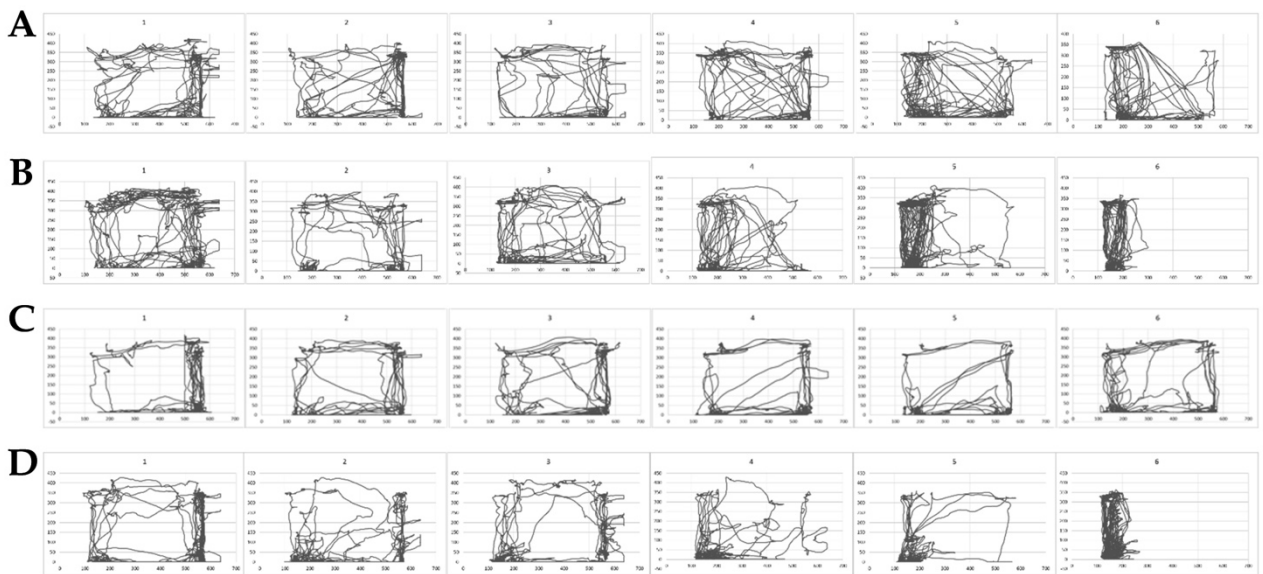


Рисунок 34. Треки перемещений животных по экспериментальной клетке в процессе приобретения пищедобывательного навыка нажатия на левую педаль. А – трек репрезентативного (неуспешного) животного группы «направленное увеличение ошибок», В – трек репрезентативного (успешного) животного группы «направленное увеличение ошибок», С – трек репрезентативного (неуспешного) животного группы «контроль» (без направленного увеличения ошибок), D – трек

репрезентативного (успешного) животного группы «контроль» (без направленного увеличения ошибок).

Успешность приобретения второго навыка нажатия на вторую педаль оценивалась по числу правильных актов нажатия на педаль. Было проведено статистическое сопоставление числа Fos-положительных нейронов в зависимости от числа ошибок, совершенных (собственных или целенаправленно вызванных) при формировании навыка. Для каждой экспериментальной группы были построены паттерны поведенческих актов, выполняемых при формировании второго навыка. Также были получены паттерны нейрогенетических изменений в головном мозге после формирования второго навыка.

Анализ поведения показал, что неподкрепление правильно выполненных актов приводит к относительному увеличению числа проверок кормушек, что косвенно свидетельствует об увеличении пробных актов. При этом оказалось, что число направленно введенных ошибок влияет на то, какое число нейронов будет претерпевать изменения экспрессии генов в ретроспленальной коре при формировании навыка. Большее число ошибок приводило к большему числу «рассогласованных», модифицирующихся нейронов. Полученные данные позволяют предполагать, что направленное увеличение ошибок в ситуации научения должно приводить к лучшей воспроизводимости памяти при дальнейшем тестировании (Сварник et al., 2016).

Также оказалось, что направленное увеличение ошибок (т.е. ситуаций рассогласования) приводило к увеличению числа правильных актов (44 vs. 24 в среднем для группы без направленного увеличения ошибок) (Рисунок 35).

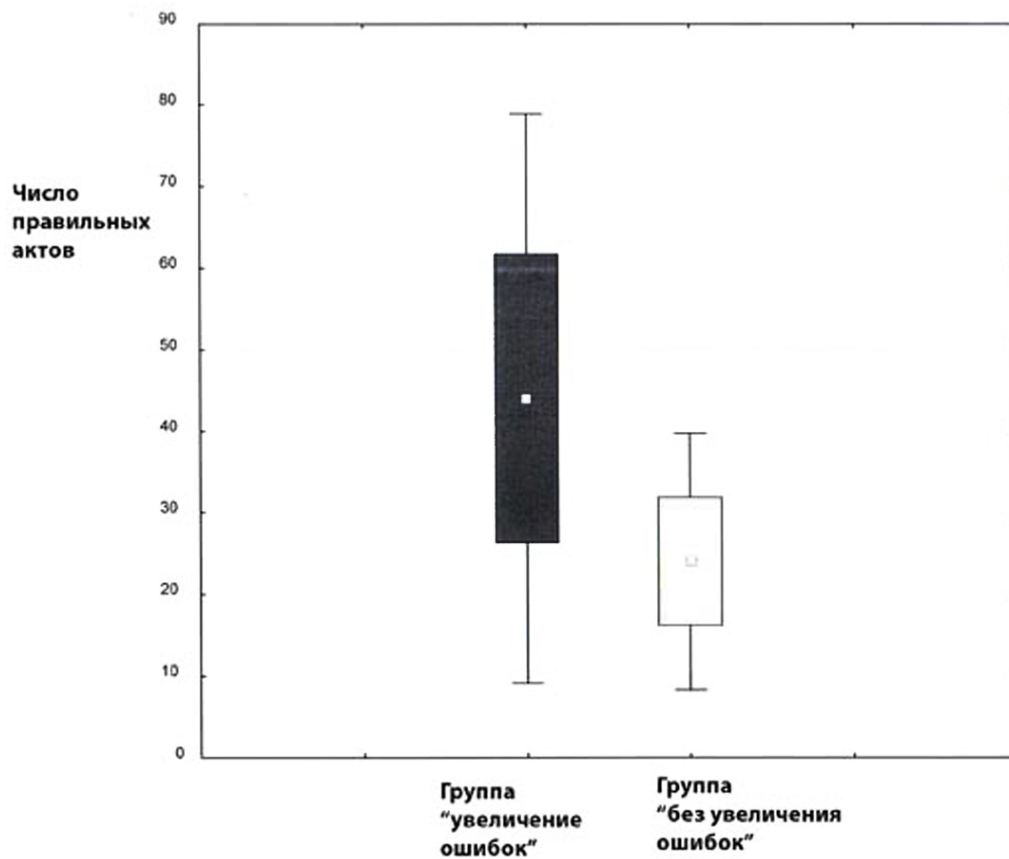


Рисунок 35. Число правильных актов в группах «направленное увеличение ошибок» и «без направленного увеличения ошибок».

Также было установлено, что, как и в предыдущем случае подсчета простой корреляции между числом ошибок и выраженностью нейрогенетических изменений, осуществленной на прошлом этапе исследований, большее число направленно введенных ошибок приводит к большей выраженности нейрогенетических изменений (43 Fos-положительных нейрона в ретроспленальной коре vs. 23 в контрольном случае без направленного увеличения ошибок) Рисунок 36).

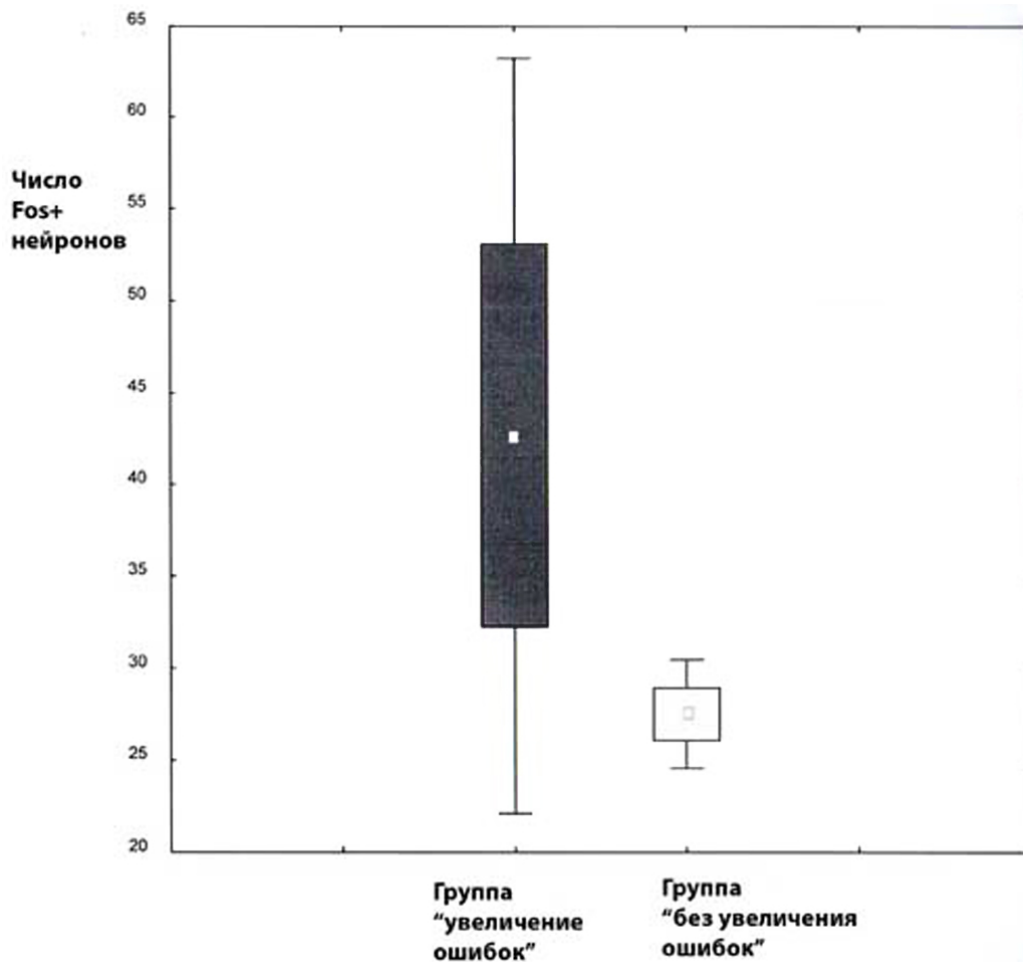


Рисунок 36. Число Fos-положительных нейронов в группах «направленное увеличение ошибок» и «без направленного увеличения ошибок».

Таким образом, было установлено, что число самостоятельно совершенных ошибок, как и число направленно введенных «ошибок», влияет на то, какое количество нейронов будет претерпевать изменения экспрессии генов при формировании навыка (т.е., подвергаться брут-форсингу). Большее число ошибок приводит к большему числу «рассогласованных», модифицирующихся нейронов. Можно предположить, что выполнение ошибочных актов приводит к формированию более дифференцированной структуры индивидуального опыта. Что в свою очередь, предположительно, может приводить и к различиям в стабильности данного приобретенного навыка. Это предположение перекликается с данными, полученными в рамках психологических экспериментов, в которых было показано, чем сложнее научение, тем в большей степени закрепляется опыт (Поддьяков, 2008).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов можно предположить, что введение новизны или рассогласования имеющего опыта с текущей ситуацией перед обучением новому поведению в ситуации новизны привело к ускорению распознавания обстановки, где проходило обучение инструментальному пищедобывательному поведению, как неопасной. Можно отметить также, что в исследовании особенностей формирования установки на обучение у другого вида животных (обезьян-гамадрилов) было обнаружено, что от экспериментальной активности животного зависела только вероятность нахождения правильного решения на первых этапах обучения, но не степень обученности, т.е., общая успешность формирования нового поведения (Аникаев et al., 2020), что согласуется с полученными в настоящей работе результатами об отсутствии различий в успешности обучения крыс групп «актуализация» и «активный контроль».

В настоящее время в научной литературе все чаще приводятся аргументы в пользу того, что любое поведение формируется на основе актуализируемого в конкретной ситуации предшествующего опыта индивида (напр., (McKenzie & Eichenbaum, 2011; Sara, 2000)). Актуализация уже имеющегося опыта, в том числе, ошибочного, приводит к возможности реорганизации этого опыта (Гершкович et al., 2013). С точки зрения селекционных теорий научения (напр., (Александров et al., 1997)), в процессе приобретения нового опыта происходит формирование новой специализированной группы нейронов (из числа молчащих нейронов или из нейронов, образованных в процессе взрослого нейрогенеза), активность которых связана с выполнением приобретенного поведения. Однако системное описание научения на нейронном уровне включает в себя две группы связанных процессов: уже упомянутые процессы системной специализации и процессы аккомодационной реконсолидации, связанные с реактивацией имеющегося опыта (см. (Alexandrov et al., 2001)). Поскольку индивидам свойственно формировать обобщенную структуру знаний для разных форм деятельности, а не множество «локальных» для каждого нового навыка, процессы модификации структуры опыта

животных при последовательном обучении серии разнородных навыков во многом перекрываются (Behrens et al., 2018; Jacklin et al., 2016). В исследовании Jacklin и соавторов также было показано, что, когда крысы обучаются различать новые объекты, активность таких структур мозга как задняя теменная и периринальная кора различается в зависимости от того, была ли ситуация обучения для животных полностью или частично новой (Jacklin et al., 2016). Известно, что любое научение начинается с рассогласования между задачей в текущей для индивида ситуации и имеющимися у него компонентами индивидуального опыта, необходимыми для достижения требуемого результата (Александров, 2005). К такому рассогласованию и приводит новизна. Рассогласование между прогнозируемой (на основании филогенетического и онтогенетического опыта) и текущей ситуацией приводит к комплексу пробного поведения или ориентировочно-исследовательскому поведению. По-видимому, такие данные и были получены в нашем исследовании, с той разницей, что комплекс процессов, запущенных в одной ситуации, продолжал проявляться в последующем поведении.

Можно предположить, что и формирование новых специализаций нейронов, и реорганизация активности клеток, специализированных относительно ранее сформированных элементов (систем) опыта, маркируются нейрогенетическими изменениями. В наших экспериментах (см. раздел 3.4.) было показано, что обучение пищедобывательному навыку вызывает экспрессию белка Fos в достоверно большем числе нейронов бочонкового поля у животных, обучавшихся предварительно инструментальному питьевому (“вибриссному”) навыку, чем в аналогичной области контрольных животных, предварительно обучавшихся неинструментальному питьевому навыку. Это позволяет предположить, что активация экспрессии *c-fos* при втором обучении происходила и в тех нейронах, которые уже являлись специализированными относительно первого, “вибриссного”, навыка. Таким образом, в качестве первого этапа научения можно выделить запуск нейрогенетических изменений в нейронах систем уже имеющегося опыта, в силу каких-то причин актуализированного в настоящее время. Интересно, что в настоящем исследовании у животных обеих групп не

обнаружилось достоверного увеличения числа Fos-положительных нейронов в контралатеральном бочонковом поле по сравнению с ипсилатеральным полушарием. Такой результат может быть объяснен использованием в исследовании дополнительных тестов распознавания непищевых объектов, которое также осуществлялось с помощью вибрисс. Тем не менее, полученные результаты показывают, что в ситуации дополнительного рассогласования (актуализация ранее сформированного опыта в ситуации новизны) происходило увеличение числа нейронов, в которых наблюдалось изменение экспрессии генов, по крайней мере, в исследованных корковых областях. Это согласуется с описанными ранее данными о том, что именно ситуация рассогласования приводит к реконсолидации памяти (напр., (Pedreira et al., 2004)), а новизна связана с индукцией нейрогенетических изменений (напр., (Anokhin & Rose, 1991; M. VanElzakker et al., 2008)).

Таким образом, на основании полученных данных можно высказать предположение, что актуализация ранее сформированного опыта перед новым обучением способствует формированию нового элемента опыта, но не в смысле ускорения формирования нового поведения, а в отношении увеличения числа нейронов, меняющих экспрессию своих генов (что делает селекцию более эффективной), что в дальнейшем может способствовать извлечению этого опыта и проявляться как «усиленная» память. Также можно предполагать, что искусственно усиленный нейрогенез должен приводить, в первую очередь, к повышению уровня поискового поведения у индивидов.

3.6. Результаты экспериментов по направленной реактивации знаний у обучающихся

Для проверки полученных данных о закономерностях реактивации и реорганизации имеющегося опыта и их апробации на практике нами были

проведены исследования с учащимися седьмых классов подмосковных школ (Александров et al., 2022).

В частности, проверялось, помогут ли промежуточные краткие тесты-двохвопросники по предметам «Биология» и «Физика», предлагаемые учащимся непосредственно до начала освоения нового материала по этим предметам, улучшить воспроизведение материала впоследствии. Тесты-двохвопросники могли быть по тому же предмету, что и последующий урок (группа «Совпадение») или по другому предмету (группа «Несовпадение»). Ранее было показано на студентах, что введение в университетское преподавание некоторых дисциплин дополнительных тестирующих мероприятий может способствовать улучшению воспроизведения материала дисциплины в дальнейшем (напр., (Agarwal et al., 2008; Sundqvist et al., 2017)).

3.6.1 Оценка результатов выполнения тестов-двохвопросников

В целом, анализ показал, что обучающиеся могут достаточно быстро ответить на предлагаемые вопросы тестов-двохвопросников. В одной школе среднее время ответов (при использовании планшетов для ответов) составило для тестов-двохвопросников по биологии от 45,33 секунд до 60,88 секунд, а для тестов-

двухвопросников по физике – от 76,13 секунд до 124,47 секунд для участников группы «Несовпадение» (Рисунок 37).

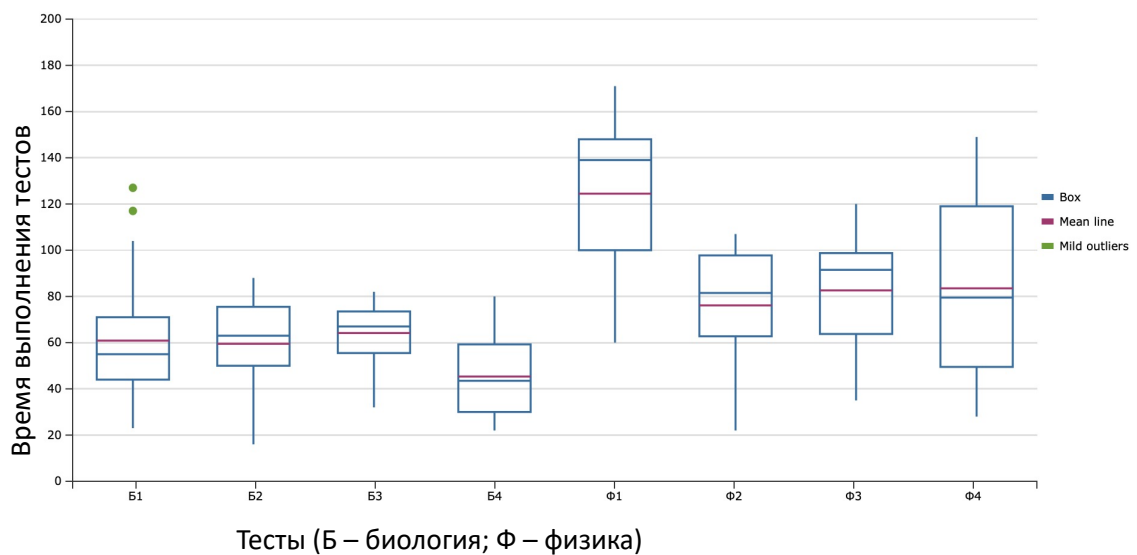


Рисунок 37. Время выполнения тестов-двухвопросников по физике и биологии у группы «Несовпадение» в школе 1.

Для аналогичной группы другой школы время выполнения тестов-двухвопросников по биологии оказалось сходным: от 48,79 секунд до 77,73 секунд (критерий Манна-Уитни, $U=167,5$; $p=0,27$), а время выполнения тестов-

двухвопросников по физике оказалось существенно лучше: от 42,7 секунд до 51,31 (критерий Манна-Уитни, $U=24,5$; $p=0,00001$) (Рисунок 38).

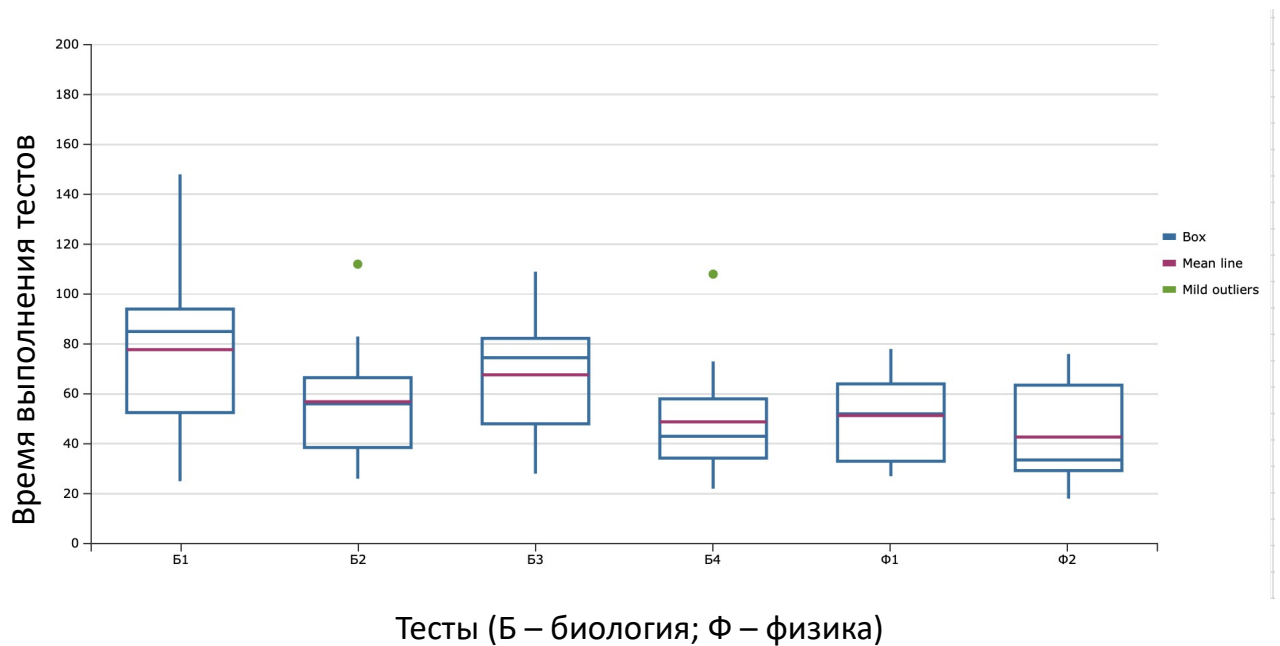


Рисунок 38. Время выполнения тестов-двухвопросников по физике и биологии у группы «Несовпадение» в школе 5.

При этом время ответов на тесты-двухвопросники по физике у участников группы «Совпадение» и группа «Несовпадение» одной и той же школы оказалось сходным (Рисунок 39), что позволяет предполагать влияние фактора «Учитель».

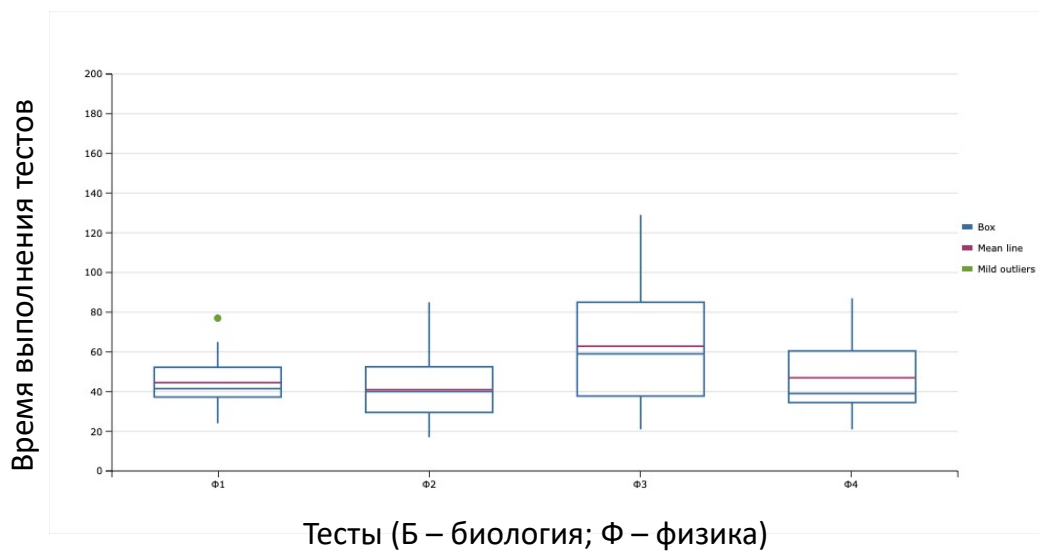


Рисунок 39. Время выполнения тестов-двухвопросников по физике у группы «Совпадение» в школе 5.

Анализ ответов на тесты-двухвопросники показал, что число правильных ответов на вопросы с пересекающимися предметными областями не отличается от числа

правильных вопросов со слабо пересекающимися областями (критерий Вилкоксона, $z=-1,38$; $p=0,17$) (Рисунок 40).

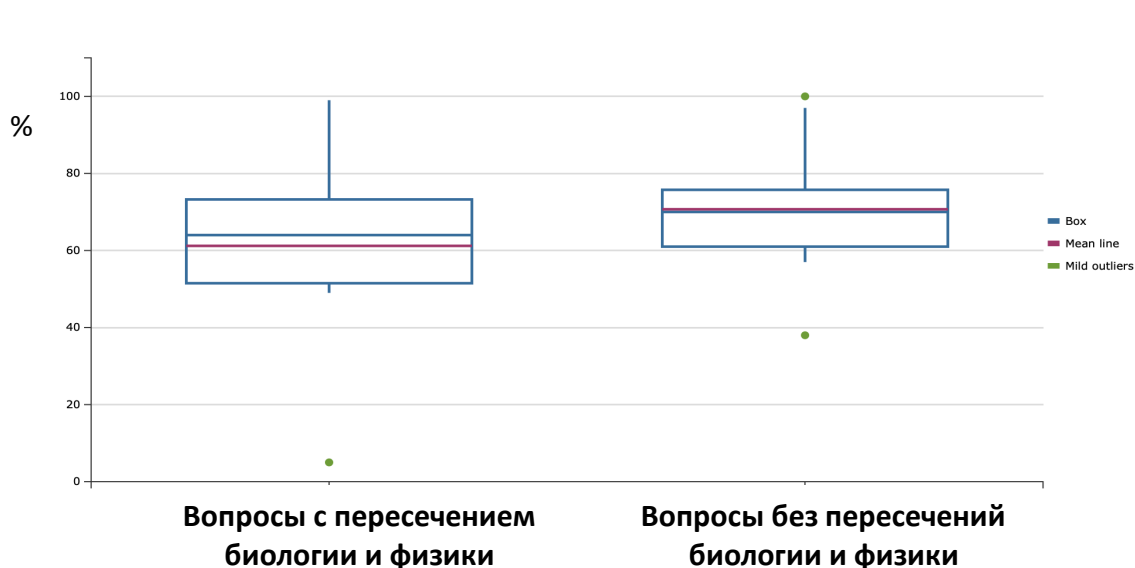


Рисунок 40. Процент правильных ответов на вопросы тестов-двухвопросников

Это позволило провести дальнейший анализ совместно для непересекающихся и пересекающихся вопросов. При этом оказалось, что на вопросы по физике

участники исследования дают достоверно больше правильных ответов, чем на вопросы по биологии (критерий Вилкоксона, $z=-2,8$; $p=0,005$) (Рисунок 41).

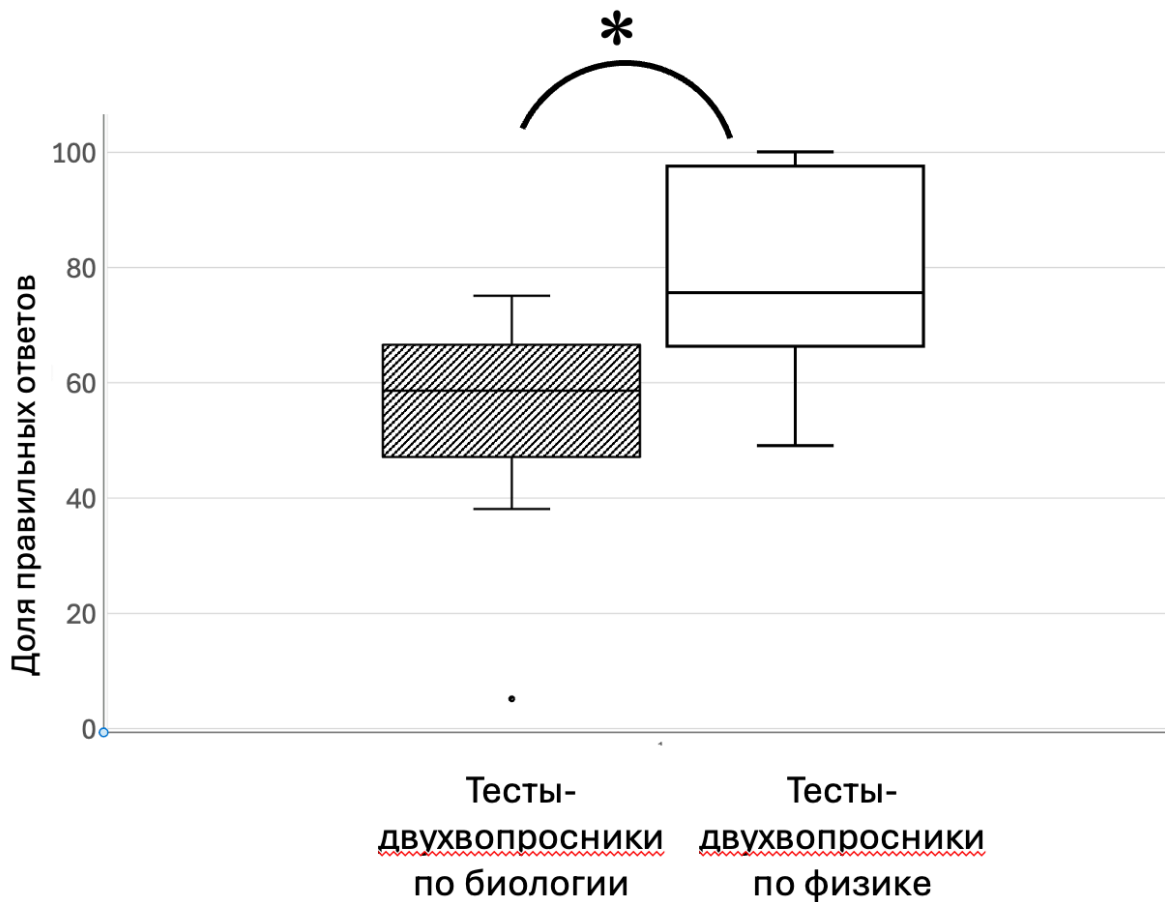


Рисунок 41. Доля правильных ответов в тестах-двувопросниках по биологии и по физике, см. пояснения в тексте. * - достоверные различия.

При сопоставлении процентов правильных ответов в тестах-двувопросниках, предъявляемые с помощью планшетов или на бумаге, оказалось, что участники достоверно больше дают правильных ответов, если тесты-двувопросники предъявляются на бумаге (критерий Манна-Уитни, $U=0$; $p=0,005$ как для вопросов по биологии, так и по физике) (Рисунок 42). Однако также необходимо учитывать, что в данном случае сопоставление происходит между группами, обучающимися у

разных учителей. Кроме того, ситуация предъявления вопросов на планшетах является для обучающихся новой.

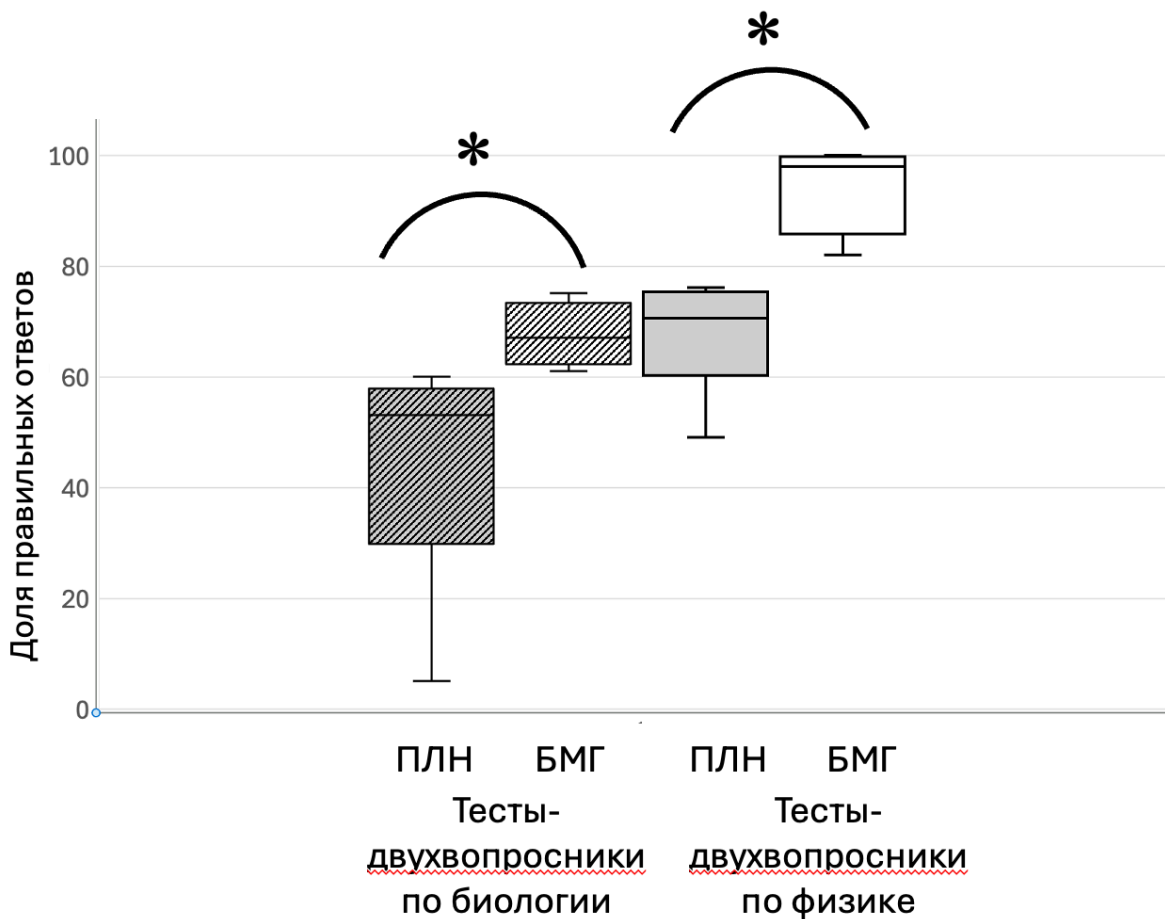


Рисунок 42. Доля правильных ответов в тестах-двухопросниках по биологии и по физике, предъявляемых на планшетах (ПЛН) или на бумаге (БМГ), см. пояснения в тексте. * - достоверные различия.

Число правильных ответов участников исследования демонстрирует, что во время тестов-двухопросников происходила реактивация имеющегося опыта (о

чем свидетельствует достаточно большое число правильных ответов), что и являлось необходимым по условиям исследования.

3.6.2 Оценка влияния условий реактивации ранее приобретенных знаний на их воспроизведение

Оценка влияния условий реактивации ранее приобретенных знаний основывалась на сравнении успешности выполнения тестов-двухвопросников (а также пост-экспериментального задания и контрольной работы) в зависимости от сходства/различия предметных областей знания, а также от длительности периодов между актуализациями двух типов знаний. Все сопоставления проводили между группами «Совпадение» (предъявление тестов-двухвопросников конгруэнтно-предметно: физика перед физикой и биология перед биологией) и «Несовпадение» (предъявление тестов-двухвопросников кросс-предметно: физика перед биологией и биология перед физикой) только внутри каждой школы отдельно, а также между группами «8 часов» и «24 часа» (в расписании классов группы «8 часов» предметы «Биология» и «Физика» стояли в один день, а в классах группы «24 часа» в разные дни).

Никаких достоверных различий между группами «Несовпадение» и «Совпадение» выявлено не было ни для тестов-двухвопросников по биологии (критерий Манна-Уитни, Манн-Уитни, $u=27$; $p=0,30$), ни для тестов-двухвопросников по физике (критерий Манна-Уитни, Манн-Уитни, $u=8$; $p=0,09$) ни

в Ш8, ни в Ш5 (Манн-Уитни, $u=3$; $p=0,05$, Манн-Уитни, $u=12$; $p=0,25$, биология и физика соответственно) (Рисунок 43).

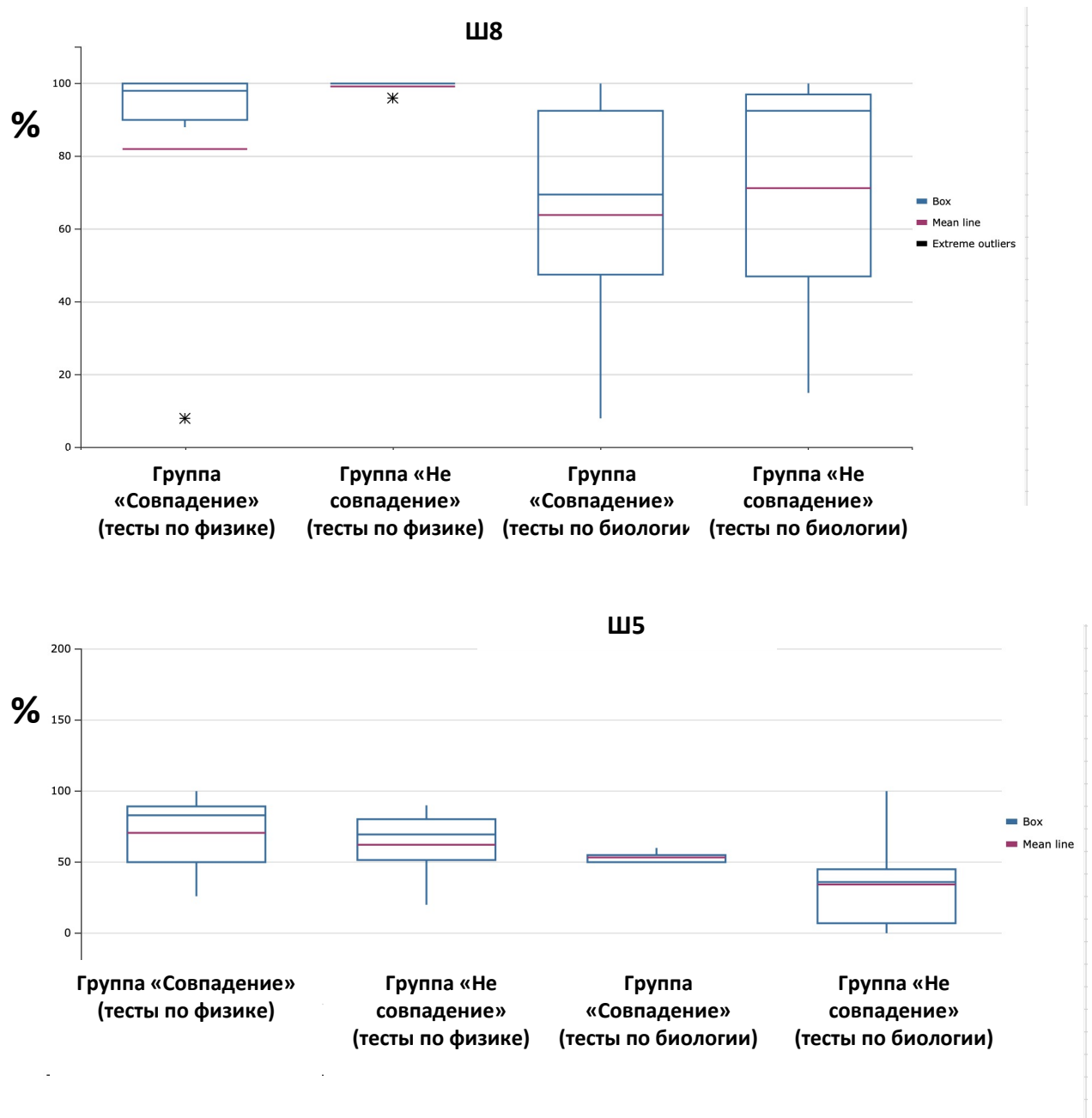


Рисунок 43. Процент правильных ответов в тестах-двухвопросниках по физике и биологии, у групп «Совпадение» и «Несовпадение» отдельно для школы Ш8 и Ш5.

Результаты выполнения тестов-двухвопросников представлены отдельно для каждой группы и школы на Рисунке 44.

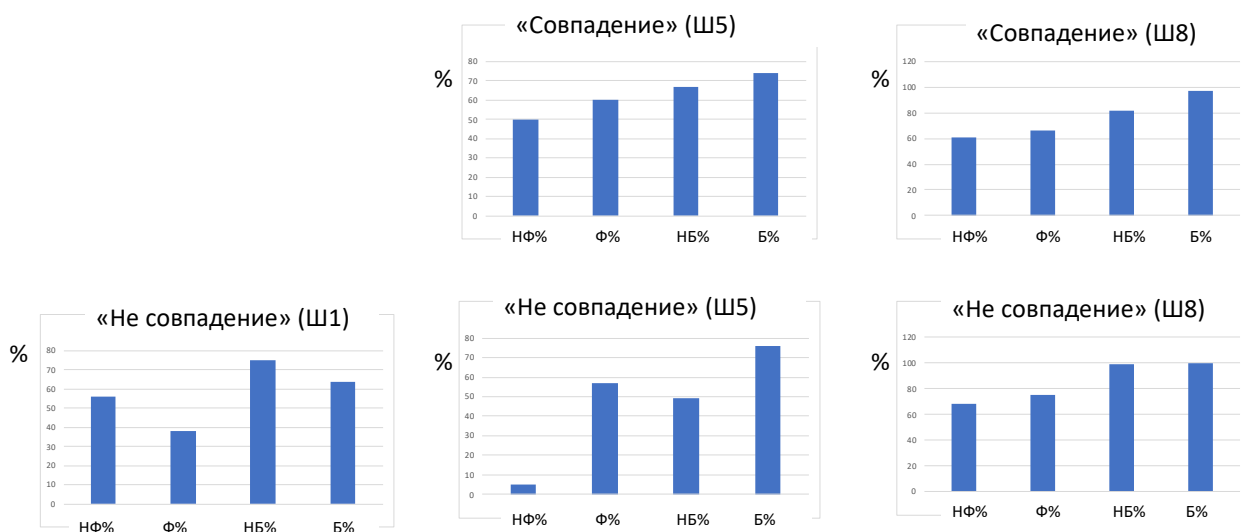


Рисунок 44. Процент правильных ответов на тесты-двухвопросники во всех пяти экспериментальных группах. В группах Ш1 и Ш5 тесты-двухвопросники предъявлялись на планшетах, а в группах Ш8 – на бумаге.

Таким образом, можно сделать вывод, что для участников исследования было одинаково легко/сложно отвечать на вопросы по биологии в начале урока по физике (или наоборот, т.е. кросс-предметно), как и конгруэнтно-предметно, т.е. на вопросы по физике в начале урока физики (такая же картина характерна и для биологии).

Оценка выполнения пост-экспериментальных заданий включала в себя оценку числа использованных при ответе слов и оценку использования словарного набора из пересекающихся предметных полей между биологией и физикой.

Первичная оценка числа слов, использованных участниками при выполнении пост-экспериментальных заданий, показала, что ответы не различаются по разным предметам и вопросам внутри одной группы (критерий Фридмана ANOVA, $p > 0,1$) для одной школы, а для другой различаются (критерий Фридмана ANOVA, $p < 0,05$) (Рисунок 45 и Рисунок 46 соответственно). При этом ответы в одной школе

оказались более многословными, чем в другой. В дальнейшем сопоставлений между школами не проводилось.

Ш5

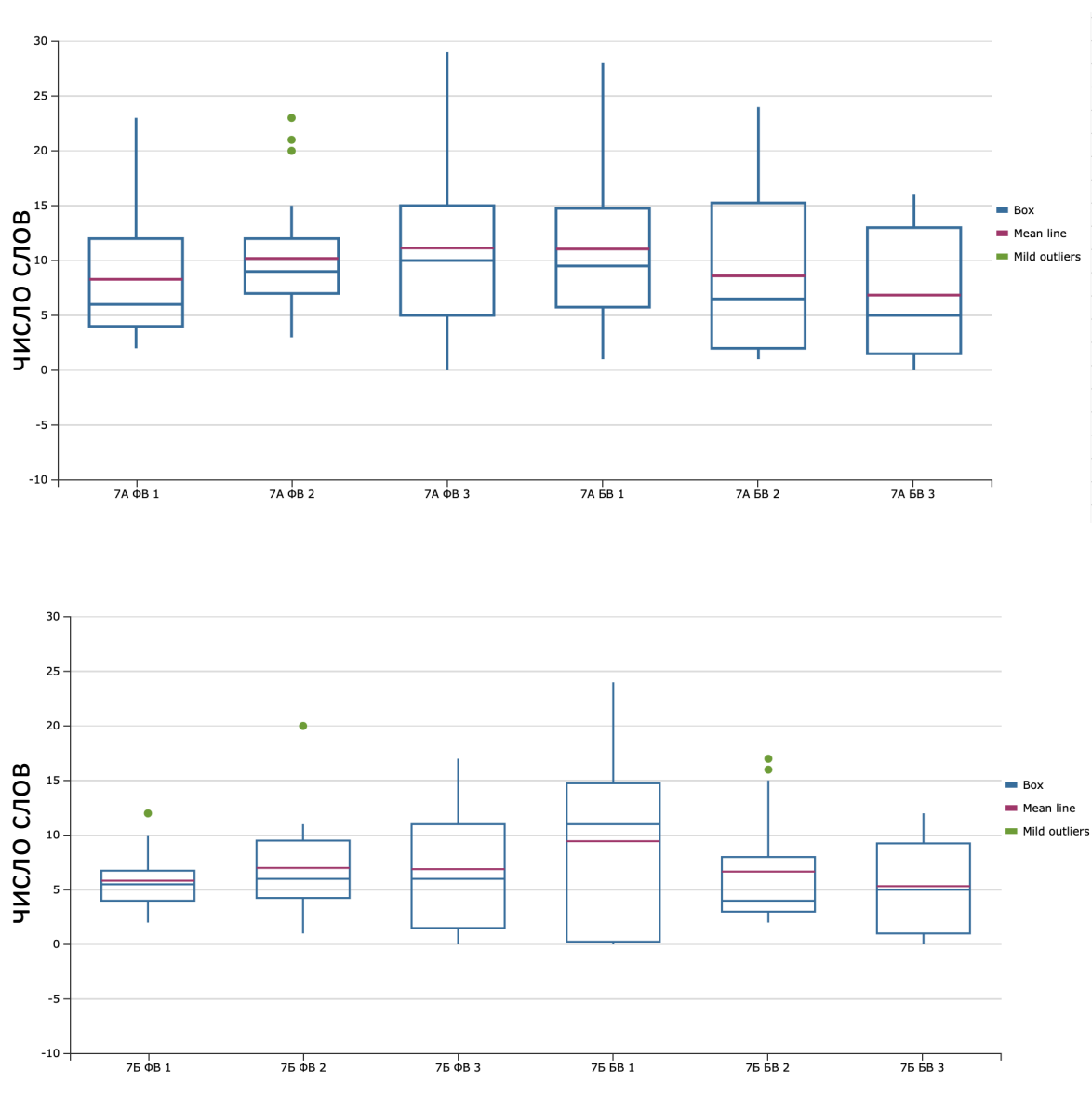


Рисунок 45. Число слов, использованных участниками исследования, при выполнении пост-экспериментальных заданий в школе «Ш5».

Ш8

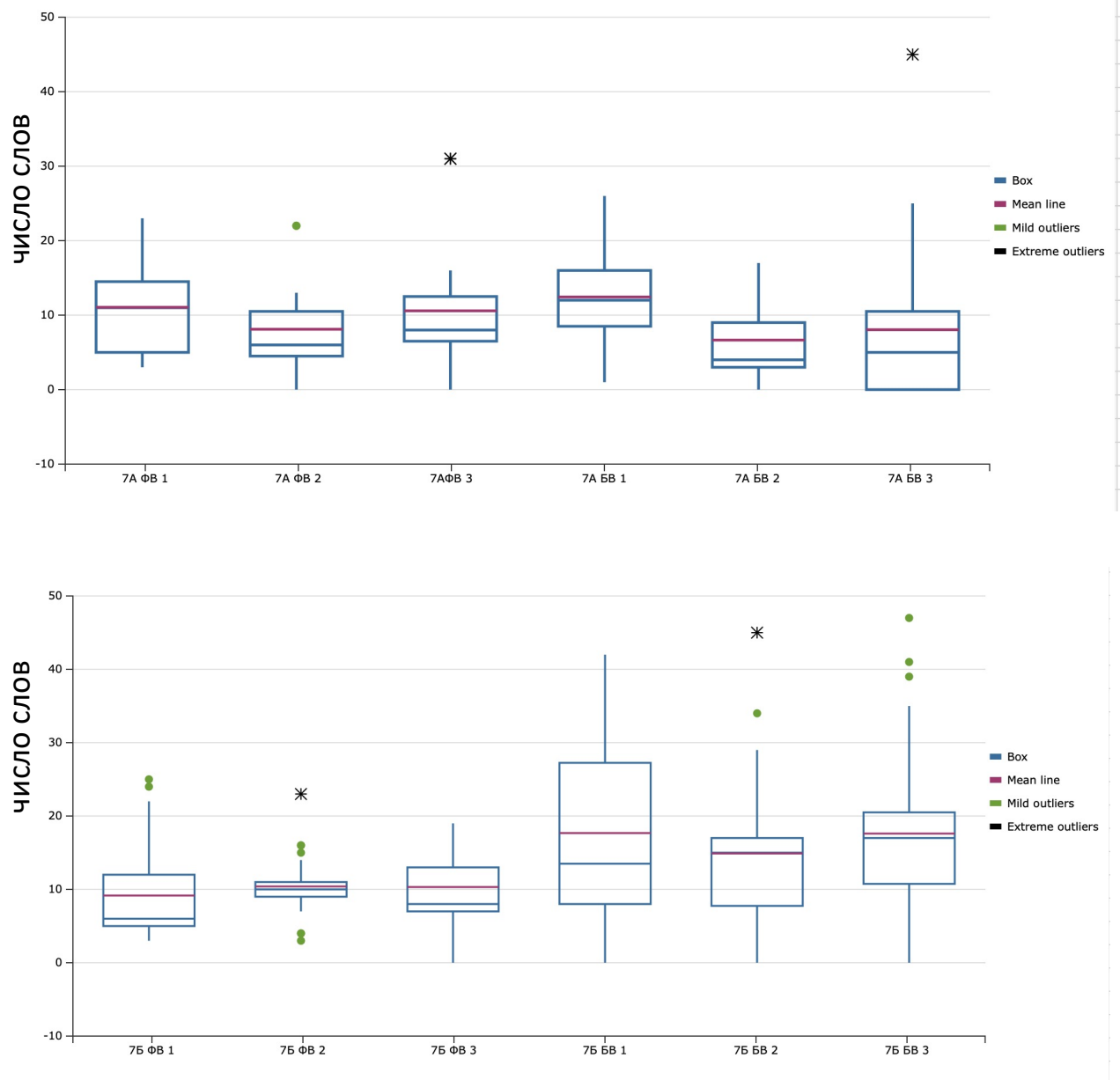


Рисунок 46. Число слов, использованных участниками исследования, при выполнении пост-экспериментальных заданий в школе «Ш8».

Число слов в каком-либо пост-экспериментальном задании не отличалось между классами, проходившими дополнительные тесты-двувопросники кросс-предметно (группа «Несовпадение») и конгруэнтно-предметно (группа «Совпадение») (критерий Манна-Уитни, $p > 0,1$) за несколькими исключениями. Исключением оказался вопрос номер два по физике (критерий Манна-Уитни, $U = 121,5$, $p = 0,02$) в обеих школах: число слов в классе, проходившем конгруэнтно-

предметные дополнительные тесты-двохвопросники оказалось выше, а в другой школе – ниже по сравнению с другим классом, однако вопросы на эту тему отсутствовали в вопросниках. Еще одно исключение – вопросы по биологии номер два и три: в группе «Не совпадение» достоверно больше слов по сравнению с другой группой (критерий Манна-Уитни, $U=147$ и $U=150,5$; $p=0,0005$). Одной темы из этих вопросов также не было в дополнительных тестированиях-опросниках, а другой вопрос не был связан кросс-предметно.

Дополнительно было проведено сопоставление между группой «Несовпадение» и контрольной группой (без дополнительных тестов-двохвопросников) одной той же школы именно по биологии, поскольку по этим вопросам была обнаружена достоверная разница в описанном выше случае. Группа «Несовпадение» использовала достоверно больше слов в пост-экспериментальных заданиях, чем контрольная группа без дополнительных тестов-двохвопросников по первому вопросу (критерий Манна-Уитни, $U=313,5$; $p=0,05$), по второму вопросу (критерий Манна-Уитни, $U=324$; $p=0,07$ можно говорить о тенденции) и по третьему вопросу (критерий Манна-Уитни, $U=307,5$; $p=0,04$) (Рисунок 47).

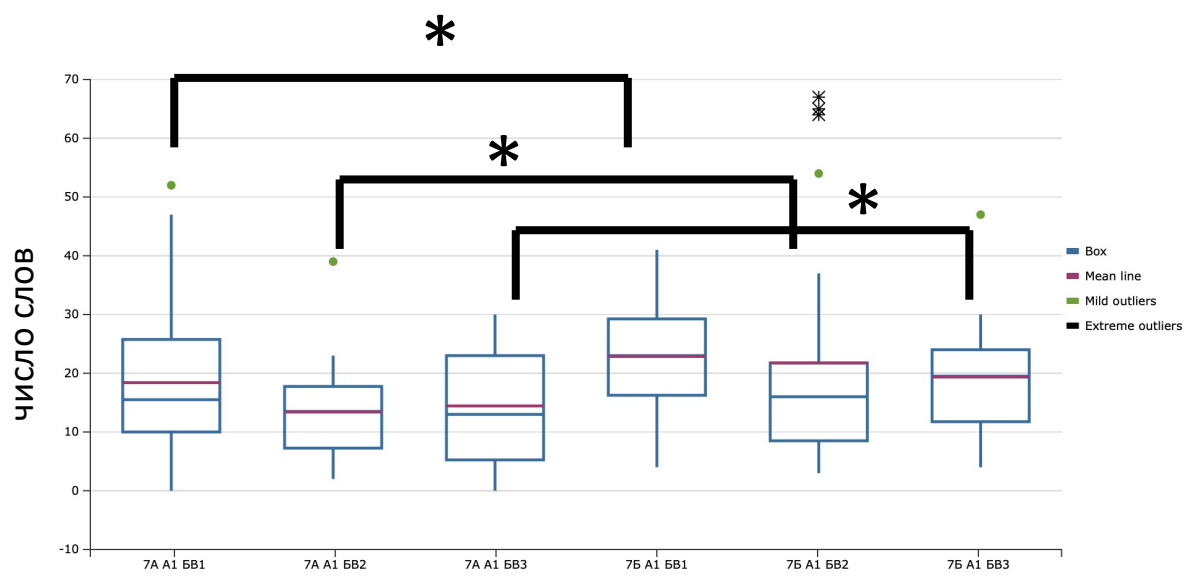


Рисунок 47. Сопоставление числа использованных слов в пост-экспериментальном задании между группой «Несовпадение» (класс 7Б) и группой контроль без

дополнительных тестов-двухвопросников (класс 7А). БВ1 – Биология Вопрос 1, и т.д.

Однако во второй школе ситуация оказалась обратная: контрольная группа использовала достоверно больше слов в пост-экспериментальном задании (критерий Манна-Уитни, $U=172,5$; $p=0,0001$; $U=256,5$; $p=0,008$; для первых двух вопросов по биологии соответственно), чем группа «Несовпадение». Такие результаты могут быть связаны с особенностями проведения пост-экспериментального контрольного мероприятия и возможным отсутствием контроля за самостоятельностью написания. Дальнейший анализ показал, что контрольный класс отличался достоверно от экспериментального по нескольким параметрам, в том числе по успеваемости (см. следующий раздел).

Также была произведена оценка использования словарного набора из пересекающихся предметных полей между биологией и физикой при выполнении пост-экспериментальных заданий. Было найдено, что число участников, использовавших «связанные с физикой слова» при выполнении пост-экспериментального задания по биологии, не отличается между группами

«Совпадение» и «Несовпадение» (критерий Пирсона Хи-квадрат, Хи-квадрат=1,62, $p=0,2$) (Рисунок 48).

Ш5

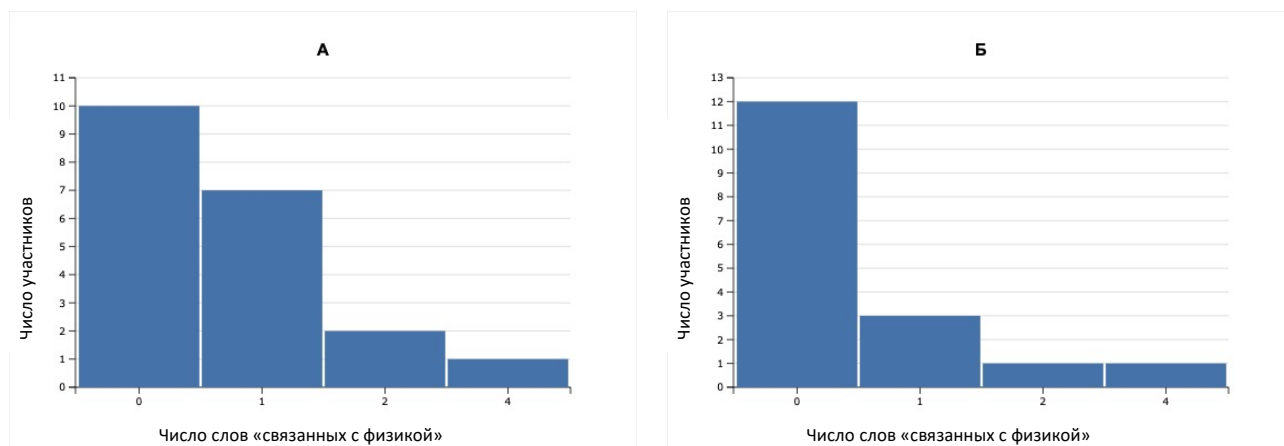


Рисунок 48. Число участников, использовавших «связанные с физикой» слова, при выполнении пост-экспериментальных заданий по биологии в экспериментальной группе «Совпадение» (А) и «Несовпадение» (Б).

При этом число слов, «связанных с физикой», использованных при выполнении пост-экспериментального задания по биологии различалось между группами «Несовпадение» и контрольной группой без дополнительных промежуточных

тестов-двухвопросников (критерий Пирсона Хи-квадрат, $\chi^2=3,88$, $p=0,04$) (Рисунок 49).

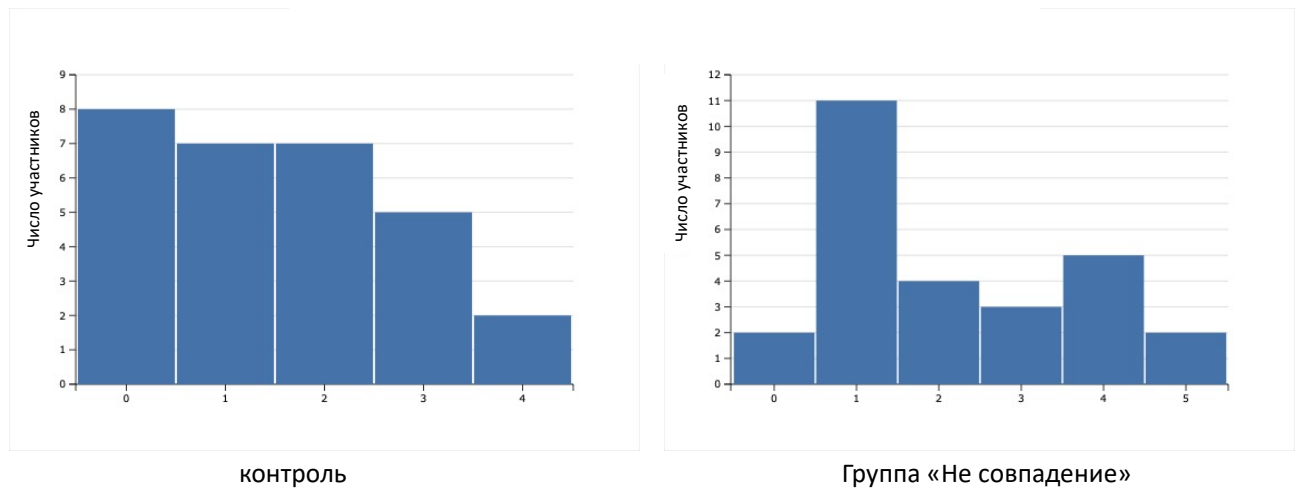


Рисунок 49. Число участников, использовавших «связанные с физикой» слова, при выполнении пост-экспериментальных заданий по биологии в контрольной группе без дополнительных тестов-двухвопросников и экспериментальной группе «Несовпадение».

В большинстве школ, участвовавших в исследовании, согласно учебным планам, не были запланированы контрольные мероприятия по темам всего года по предметам «Биология» и «Физика». Однако в одной школе было проведено сопоставление успешности усвоения отдельных тем по физике по такой контрольной работе. Сопоставление проводилось между группой «Контроль» (без промежуточных тестов-двухвопросников) и группой «Несовпадение» (группой с промежуточными тестами-двухвопросниками, предъявляемым кросс-предметно: тесты по биологии перед физикой и наоборот). Процент обучающихся, которые продемонстрировали знания, различался по разным темам предмета физика (данные представлены в Таблице 9).

Таблица 9. Процент обучающихся, продемонстрировавших знания по темам контрольной работы по физике. Темы расположены в порядке прохождения их в течение года (слева направо).

	Измерения (был вопрос в тестах опросниках)	Диффузия, плотность (не было)	Движение (был вопрос)	Вес тела, сила тяжести (был вопрос)	Давление твердых тел (не было)	Жесткость пружин (не было)	Давление жидкости и газов (был вопрос)
Контр. группа (без промежуточных тестов-двухопросников)	32%	68%	84%	81%	36%	74%	87%
Группа «Несовпадение»	64%	14%	71%	64%	43%	57%	21%

Из Таблицы 9 видно, что только в одном случае группа «Несовпадение» выполнила задания лучше, чем контрольная группа (по оценкам учителя класс, ставший контрольной группой, сильнее, чем класс, ставший экспериментальной группой «Несовпадение»). Сравнение показало, что больший процент учащихся из группы «Несовпадение» продемонстрировали знания по теме «Измерения», по сравнению с контрольным классом (критерий Пирсона Хи-квадрат, Хи-квадрат=20,51, $p < 0,001$) (Рисунок 50).

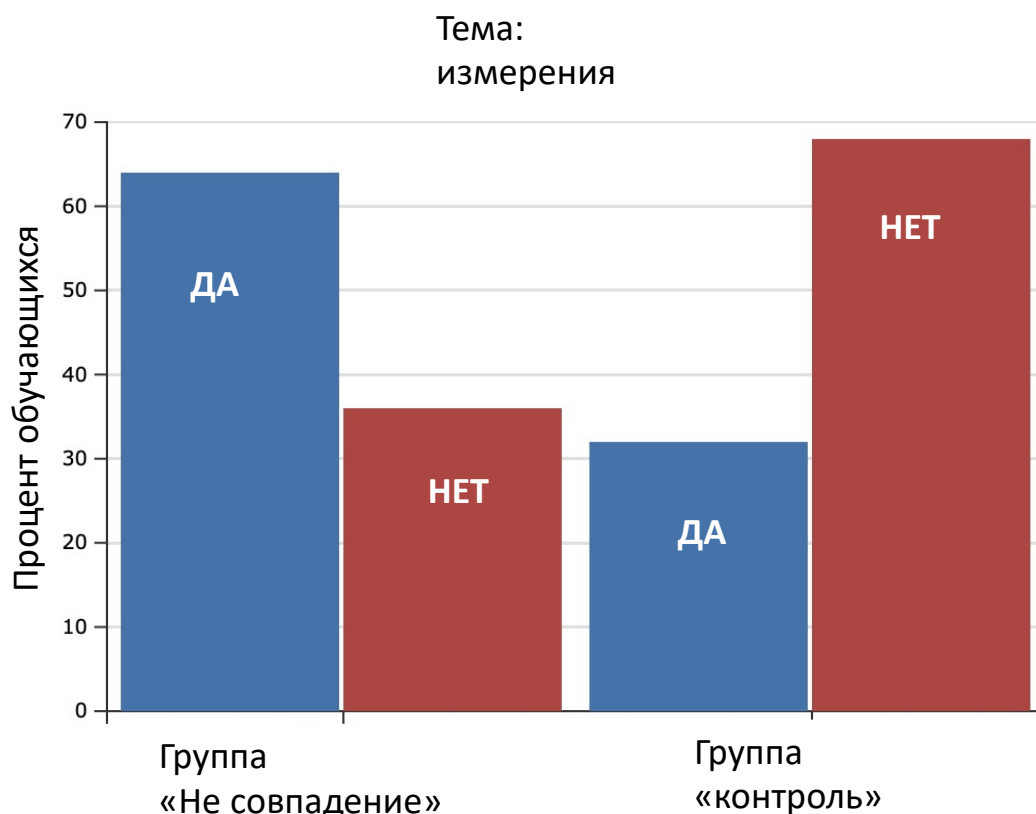


Рисунок 50. Процент обучающихся, освоивший данную тему («Измерения») в экспериментальной группе и контрольной.

По ближайшей по времени усвоения теме «Диффузия» результаты были прямо противоположные (критерий Пирсона Хи-квадрат, Хи-квадрат=60,27, $p < 0,001$) (Рисунок 51). При этом в дополнительных промежуточных тестах-двухопросниках не было вопроса про «Диффузию», но был вопрос по теме «Измерения». Таким образом, получается, что введение промежуточных кратких тестов-двухопросников непосредственно в начале уроков привело к улучшению воспроизведения именно тех знаний, которые реактивировались. Поскольку экспериментальных реактиваций знаний по теме «Диффузия» не было, это привело к снижению результатов по данной теме.

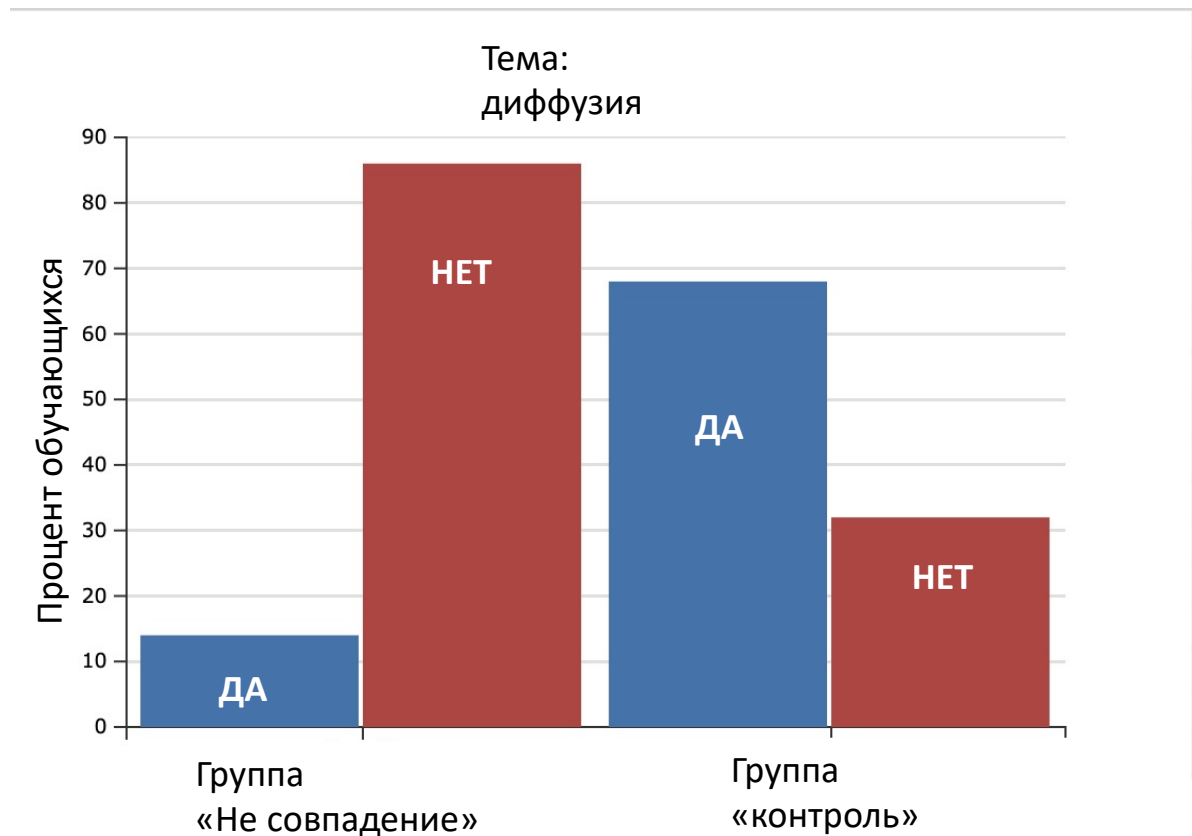


Рисунок 51. Процент обучающихся, освоивший данную тему (Диффузия) в экспериментальной группе и контрольной.

Оказалось, что процент обучающихся, которые продемонстрировали хорошие знания на финальных контрольных мероприятиях, различался по разным темам по физике и зависел, в частности, от того, происходили ли у этих обучающихся реактивации памяти при помощи тестов-двухвопросников. Например, процент семиклассников, освоивших тему “Измерения”, оказался выше в том случае, если они проходили дополнительные тесты-двухвопросники, по сравнению с классом, обучающиеся которого таких тестов-двухвопросников не проходили. Причем тема “Измерения” осваивалась одной из первых еще в начале учебного года. Ближайшая к ней по времени освоения тема “Диффузия и плотность” по результатам, продемонстрированным в контрольной работе, выглядит ровно наоборот: класс, проходивший дополнительные тесты-двухвопросники, продемонстрировал

худшие результаты по сравнению с контрольным классом. В дополнительных тестах-двухвопросниках вопрос по теме “Измерения” встречался, а по теме “Диффузия и плотность” — нет.

Успешность ответов в тестах-двухвопросниках не отличалась достоверно между группой, у которой физика и биология преподавались в один день (группа «8 часов, Несовпадение, Бумага») и группой, у которой по расписанию биология и физика не преподавались в текущем году в один день (группа «24 часа, Несовпадение, Бумага») (критерий Манна-Уитни, $U=50$; $p=0,08$; анализ проводился для двух параллельных классов школы Ш9). При этом группа «8 часов» достоверно лучше отвечала на вопросы по пересекающимся физико-биологическим темам, чем на вопросы по слабо пересекающимся темам (см. выше раздел методики) (критерий Вилкоксона, $z=-2,20$; $p=0,03$). В группе «24 часа» такой достоверной разницы обнаружено не было (критерий Вилкоксона, $z=-1,57$; $p=0,12$) (Рисунок 52). Такие результаты были получены для групп, у которых не было совпадения между предметом теста-двухвопросника и предметом урока, т.е. тесты-двухвопросники по биологии давались в начале урока физики, а тесты-двухвопросники по физике давались в начале урока биологии (группы «Несовпадение»).

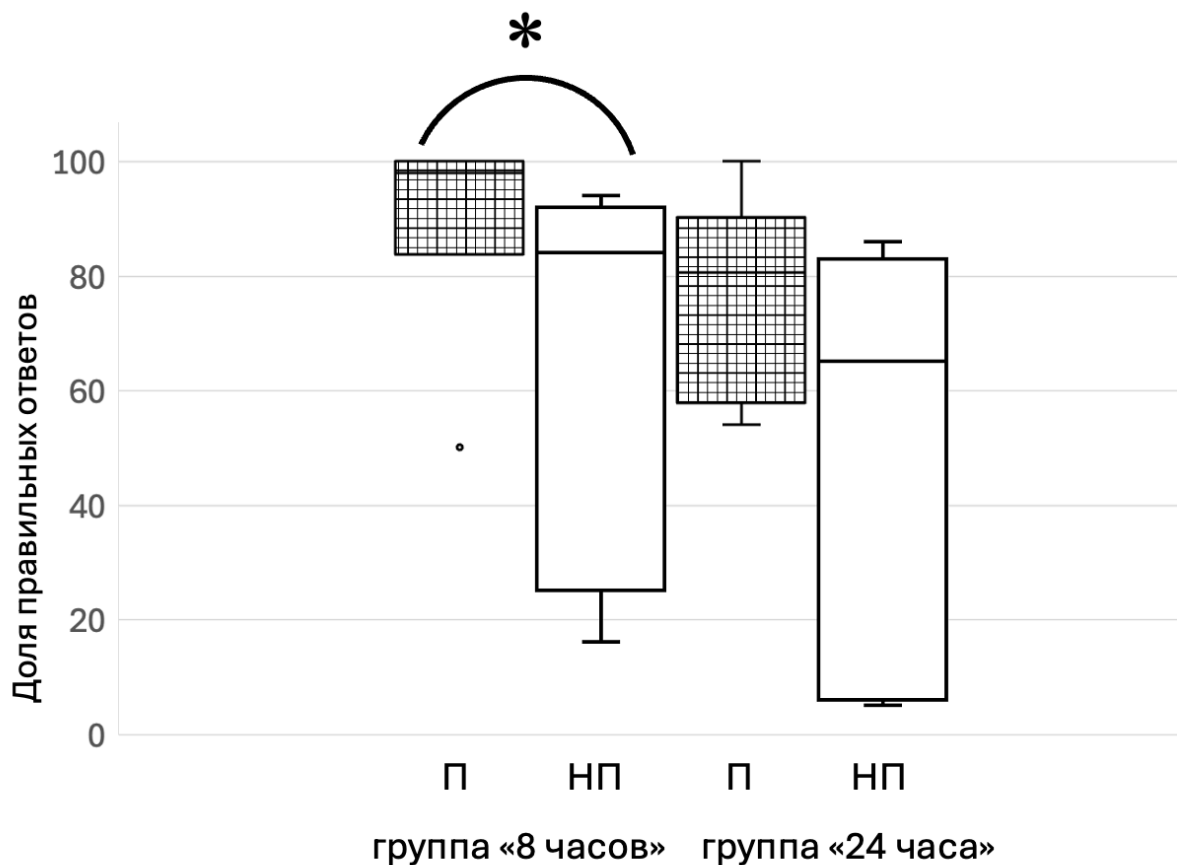


Рисунок 52. Процент правильных ответов на вопросы тестов-двухвопросников по темам, пересекающимся (П) между физикой и биологией (см. выше), и непересекающимся (НП) темам (группы «8 часов, Несовпадение, Бумага» и «24 часа, Несовпадение, Бумага»). * - достоверные различия.

Аналогичный анализ был проведен для групп «Совпадение» (тесты-двухвопросники по биологии были в начале урока биологии, а тесты-двухвопросники по физике были в начале урока физики) и оказалось, что не обнаруживается достоверной разницы в успешности ответов на тесты-двухвопросники между группами «8 часов, Совпадение, Бумага» и «24 часа, Совпадение, Бумага»: нет достоверной разницы между процентами правильных ответов на вопросы с пересекающимися темами и непересекающимися темами ни в группе «8 часов» (критерий Вилкоксона, $z=-0,94$; $p=0,34$), ни в группе «24 часа» (критерий Вилкоксона, $z=-1,57$; $p=0,11$), хотя распределение ответов имеет паттерн,

сходный с полученным выше, для групп «Несовпадение». При этом также не было обнаружено достоверных различий по общему проценту правильных ответов между группами «8 часов» и «24 часа» (критерий Манна-Уитни, $U=65$; $p=0,48$; анализ проводился совместно для вопросов по биологии и физике для двух параллельных классов школы Ш8, группы с Совпадением предметных областей по домену теста-двухвопросника и по домену последующего урока).

Дополнительно был проведен аналогичный анализ в группах «8 часов» и «24 часа» из групп «Несовпадение, Планшет». Было обнаружено, что в этих группах нет достоверных различий между успешностью ответов на вопросы с пересекающимися физико-биологическими темами и непересекающимися (критерий Вилкоксона, $z=-1,26$; $p=0,21$ для группы «24 часа» и $z=-0,51$; $p=0,61$ для группы «8 часов»). При этом необходимо отметить, что в ситуации выполнения тестов-двухвопросников на планшетах успешность снижается.

Таким образом, можно говорить о том, что преподавание предметов «Физика» и «Биология» в один день может способствовать формированию у обучающихся такой структуры предметного опыта, которая позволяет успешно воспроизводить изученный материал в ситуации предъявления тестов-двухвопросников, включающей актуализацию сразу обоих предметных доменов (физика и биология).

Было проведено сравнение успешности ответов при предъявлении тестов-двухвопросников на бумаге и на планшетах. В отличие от предыдущего этапа исследования, на котором сопоставлялась успешность в группах «24 часа», для групп «8 часов» было установлено, что успешность выполнения тестов-двухвопросников не различается достоверно (но можно говорить о тенденции), между условиями предъявления тестов-двухвопросников на бумаге или на планшете (критерий Манна-Уитни, $U=61$; $p=0,06$ для групп «8 часов»). Однако необходимо учитывать и такие факторы, как наличие большего контроля при предъявлении заданий на планшете, большей новизны в этом случае и возможной

разницы в освоении материала по физике и биологии, поскольку преподавание велось разными учителями.

Оценка связи формирования новых знаний с процессами реорганизации ранее приобретенных знаний основывалась на сравнении успешности выполнения пост-экспериментальных контрольных заданий и контрольных работ в конце года. В качестве основного фактора, предположительно связанного с успешностью актуализации имеющихся знаний, рассматривалась длительность временного промежутка между формированием предметных областей физики и биологии: короткий интервал (группа «8 часов», преподавание предметов Физика и Биология в один день согласно расписанию) и длинный интервал (группа «24 часа», преподавание предметов «Физика» и «Биология» в разные дни).

Сопоставление числа слов, используемых в ответах в пост-экспериментальных контрольных заданиях, показало достоверную разницу между группой «8 часов, Совпадение» и группой «24 часа, Совпадение» как в ответах по физике, так и в ответах по биологии (критерий Манна-Уитни, $U=39$; $p<0,01$ и $U=76$; $p<0,01$ для предмета «Физика» и предмета «Биология», соответственно) (Рисунок 53).

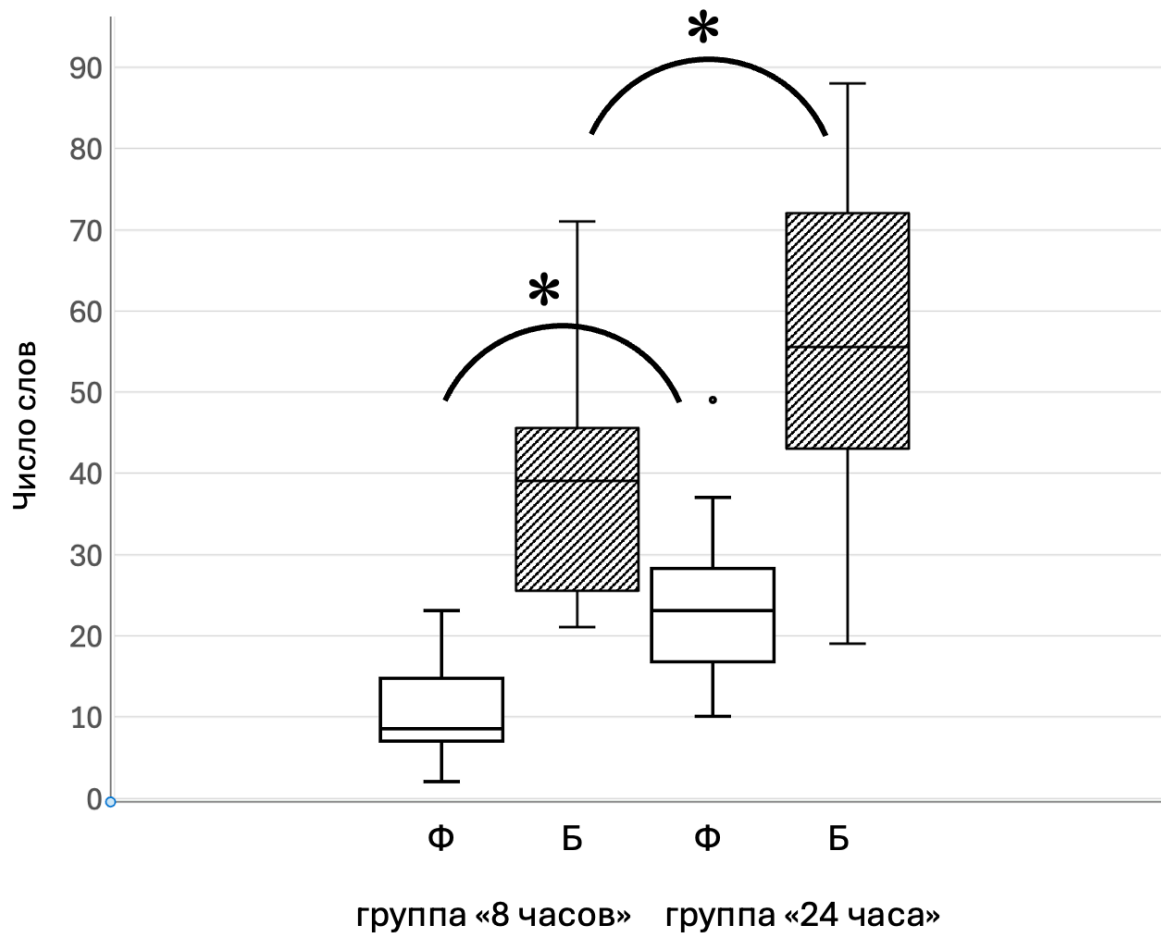


Рисунок 53. Число слов, использованных в пост-экспериментальных контрольных заданиях по физике и по биологии у группы «8 часов» и группы «24 часа» (группы «Совпадение, Бумага») (см. пояснения в тексте). * - достоверные различия.

В этих сериях также оказалось, что индуцированное смещение предметных доменов за счет реактивации материала по предмету «Физика» перед предметом «Биология» и наоборот (группа «Несовпадение, тесты-двохвопросники по предмету «Физика» перед началом урока по предмету «Биология» и наоборот) не приводит к заметным эффектам: выполнение пост-экспериментальных контрольных заданий не отличалось достоверно между группами «24 часа, Несовпадение, Бумага» и «24 часа, Совпадение, Бумага» ни по физике (критерий

Манна-Уитни, $U=125,5$; $p=0,06$), ни по биологии (критерий Манна-Уитни, $U=175$; $p=0,6$). Т.е. имеет значение сам факт наличия реактивации памяти (за счет тестов-двухвопросников), а не то, в каких условиях такая реактивация происходит. Также оказалось, что участники группы «8 часов, Совпадение» достоверно меньше, чем участники группы «24 часа, Совпадение», используют «физические» слова в ответах на пост-экспериментальные контрольные задания по биологии как в абсолютных числах (критерий Манна-Уитни, $U=68,5$; $p<0,01$), так и в процентах к общему числу использованных слов (критерий Манна-Уитни, $U=90,5$; $p=0,01$).

Проводилось сопоставление числа использованных в пост-экспериментальных контрольных заданиях слов для тех случаев, когда дополнительные промежуточные тесты-двухвопросники представляли собой случаи несовпадения материала тестов-двухвопросников и материала последующего урока (группы «Несовпадение»). В данном случае оказалось, что участники группы «8 часов, Несовпадение» использовали достоверно больше слов, чем участники группы «24 часа, Несовпадение» как в заданиях по физике (критерий Манна-Уитни, $U=31,5$; $p<0,01$), так и в заданиях по биологии (критерий Манна-Уитни, $U=29$; $p<0,01$). При этом по числу слов, использованных при ответе на задания, участники группы «24 часа, Несовпадение» оказались ближе к контрольной группе без дополнительных промежуточных тестов-двухвопросников. Для данных результатов и результатов следующего абзаца необходимо заметить, что по общей успеваемости группа «8 часов, Несовпадение, Бумага» оказалась достоверно ниже, чем параллельные классы, что предполагает, что полученные эффекты тестирования в данном случае требуют дальнейшего исследования. По числу использованных «физических» слов в ответах на пост-экспериментальные контрольные задания по биологии эти группы также достоверно отличались: участники группы «8 часов, Несовпадение» использовали достоверно больше слов, чем участники группы «24 часа, Несовпадение» (критерий Манна-Уитни, $U=73$; $p=0,01$), а также достоверно больше слов, чем контрольная группа, в пост-экспериментальном задании по физике (критерий

Манна-Уитни, $U=50$; $p<0,01$) и по биологии (критерий Манна-Уитни, $U=62,5$; $p<0,01$).

Также дополнительно было проведено сопоставление выполнения пост-экспериментальных контрольных заданий между группами «24 часа, Несовпадение, Планшет» и «8 часов, Несовпадение, Планшет». В этом случае, оказалось, что достоверных различий не наблюдается между группами «8 часов» и «24 часа» ни по общему числу слов в ответе на пост-экспериментальные контрольные задания по биологии (критерий Манна-Уитни, $U=94$; $p=0,26$), ни по числу «физических» слов в них (критерий Манна-Уитни, $U=107$; $p=0,52$). При сопоставлении успешности выполнения финальной контрольной работы по физике между этими группами (классами в данной школе) оказалось, что эффекта тестов-двухвопросников не наблюдается у группы «8 часов» и распределение успешности освоения различных тем у группы «8 часов» не отличается от такового у группы «Отсутствие тестов-двухвопросников». Можно предполагать, что новизна использования планшетов при выполнении тестов-двухвопросников в этом случае привела к таким эффектам.

Таким образом, в целом было обнаружено, что группа «8 часов», т.е. классы, у которых преподавание предмета «Физика» и предмета «Биология» ведется в один день, и группа «24 часа», т.е. классы, у которых преподавание указанных естественно-научных предметов ведется в разные дни, отличаются как по выполнению тестов-двухвопросников в течение учебной четверти, так и по выполнению финальных контрольных заданий, что может свидетельствовать в пользу того, что они отличаются сформированной структурой естественно-научного знания. «Эффект тестирования» в большей степени проявился в тех случаях, когда предметы «Физика» и «Биология» не преподаются в один день (группы «24 часа»). Можно предполагать, что преподавание предметов «Физика» и «Биология» в один день само по себе является основанием для создания более взаимосвязанной структуры естественно-научных знаний.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований было установлено, что при проведении дополнительных тестов-двухопросников на 1-2 минуты непосредственно в начале урока – происходит реактивация памяти у обучающихся, и удается в некоторых случаях обнаружить положительные эффекты на дальнейшее воспроизведение знаний. В частности, было обнаружено, что участники экспериментальной группы с такими дополнительными тестами-двухопросниками используют больше слов в пост-экспериментальных заданиях (открытого типа) естественно-научного профиля и, отдельно, больше слов, относящихся к пересекающимся предметным полям между физикой и биологией, чем контрольная группа без таких дополнительных тестов-двухопросников. Более того, оказалось, что влияние дополнительных тестов-двухопросников зависит от того, насколько давно была усвоена та или иная тема. Эффект улучшения воспроизведения знаний был установлен только для темы, освоенной несколько месяцев назад, причем реактивация памяти происходила при применении тестов-двухопросников с использованием современных цифровых технологий. При этом необходимо иметь в виду, что формирование двух видов памяти, разделенных коротким промежутком времени (например, до восьми часов), приводит к более связанной структуре памяти, чем в случае 24-часового промежутка между разнопредметными уроками.

В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о том, что в основе любых видов памяти, декларативной и недеklarативной, у самых разных видов животных, включая человека, лежат сходные клеточные закономерности (Kandel et al., 2014), позволяющие формировать функциональные нейронные группы индивидуального опыта или индивидуального знания. Однако, в последние годы становится все более очевидным, что процесс приобретения памяти тесно связан с процессами последующего хранения памяти и процессов доступа к приобретенной памяти. Вопрос о том, как происходит реактивация памяти, и какие эффекты такая реактивация вызывает, длительное время оставался в стороне. В то

же время, несовершенство нашей памяти отмечается не только в обыденной жизни, но и в научной литературе. При извлечении памяти может наблюдаться неполнота воспоминаний, потеря деталей, создание ложных воспоминаний - процессы, которые связаны с понятием реконсолидации. В нейрофизиологических и психофизиологических исследованиях процессов научения было показано, что масштабы реконсолидационных модификаций при формировании нового опыта зависят от истории предшествующего обучения в конкретном домене опыта (напр., (Dudai et al., 2015; McKenzie & Eichenbaum, 2011; McKenzie et al., 2013; Tse et al., 2007; Tse et al., 2011; Созинов et al., 2013)).

В ряде работ было показано, что скорость формирования нового опыта зависит от сходства нового опыта с уже имеющимися в данном домене компонентами, или «схемами» (Tse et al., 2007; Tse et al., 2011). Понятие «схемы», как гипотетической формы хранения отдельных элементов опыта одного домена опыта было предложено в психологии для объяснения результатов исследований, в которых изучалось влияние прошлого опыта на текущую деятельность («перенос» навыков) (напр., (Bartlett, 1995; Piaget, 1971)). Концепция «схемы» остается доминирующей в рамках исследований положительного переноса навыка и интерференции. В экспериментальных исследованиях мозговых коррелятов формирования «схемы» при обучении на людях с использованием фМРТ была обнаружена положительная взаимосвязь между актуализацией выученного правила, более быстрым обучением новому заданию и повышенной активацией префронтальной коры (напр., (Bein et al., 2014)).

Полученные в наших исследованиях результаты можно объяснить наличием ряда реактиваций материала в процессе заполнения тестов-двухвопросников у экспериментального класса, поскольку контрольные и экспериментальные классы не отличались по успеваемости. Следовательно, введение дополнительных реактиваций памяти посредством дополнительных тестов-двухвопросников может приводить к улучшению воспроизведения реактивируемого материала, усвоение которого происходило несколько месяцев назад. При этом подобного эффекта не отмечается для тех тем, освоение которых происходило относительно недавно.

Временные рамки этих процессов, вероятно, зависят от особенностей запоминаемого материала, что открывает перспективу дальнейших исследований, как фундаментальных, так и прикладных.

Исследования закономерностей формирования знаний разных доменов и их взаимные влияния в рамках образовательного процесса в общеобразовательных школах не так обширны. Необходимо отметить, что в большинстве школ (если не во всех) обучение организовано по предметам, и каждая дисциплина являет собой отдельный «мир», не пересекающийся с другими дисциплинами (напр., (Siskin, 1991)). Хотя, исходя из экспериментальных лабораторных исследований, можно предположить, что реактивация знаний одного домена опыта может оказывать влияние на формирование других доменов опыта и способствовать не просто «запоминанию информации», а «усвоению материала». Необходимость различать понятия «усвоение материала» и «запоминание материала», а также важность именно первого процесса часто отмечается в образовательной литературе (напр., (Христочевская & Христочевский, 2018)). Усвоению материала в первую очередь должна способствовать такая организация образования, при которой знания «вписываются» в более общий контекст «знаний вообще».

Очень интересны немногочисленные примеры межпредметной организации учебного процесса (предположительно, способствующие усвоению материала). Так, например, существует опыт изучения геофизических явлений с помощью фрагментов литературных произведений на уроках географии и физики, при этом отмечается, что литературное сопровождение освоения новых терминов развивает ассоциативное мышление и упрощает их запоминание (Адельмурзина et al., 2017), однако, необходимо отметить, что приведенное описание страдает отсутствием экспериментального материала.

Актуализация уже существующих доменов опыта, приводящая к формированию междоменных связей, существование которых продемонстрировано и в экспериментах с регистрацией активности нейронов у

животных (Горкин, 2023), может достигаться за счет «перемешивания» приобретаемых навыков, например, при обучении школьников (Германия) различным стратегиям решения математических задач, что приводит к формированию более глубоких математических навыков (Nemeth et al., 2019). При этом, можно предположить, что имеет значение число реактиваций уже существующих элементов опыта, поскольку было показано, что дополнительное использование школьниками планшетов с математическими играми приводит к лучшим результатам, чем повторение пройденного материала в маленьких группах (Outhwaite et al., 2019). Кроме организации междисциплинарных подходов к подаче учебного материала усвоению материала могут способствовать и другие варианты актуализации различных доменов знаний.

Актуализация уже существующих доменов опыта и лежащая в ее основе реактивация существующих нейронных групп (брут-форсинг) могут осуществляться не только в процессе вербализации имеющихся знаний, но и при написании различного рода тестовых заданий, сложность организации которых при этом невысока. Эффект тестирования – это широко известное явление улучшения памяти, выявляемое в последнем тесте, благодаря промежуточным тестам по тому же материалу. Известно, что некоторые аспекты тестирований (такие как особенности материала, тестов и участников) могут оказывать модулирующие эффекты на этот процесс (Adesope et al., 2017). В некоторых случаях эффект тестирования не наблюдается на относительно ранних этапах онтогенеза – например, у детей детсадовского возраста (Kliegl et al., 2018), а дети в начальной школе (средний возраст 10 лет) уже демонстрируют стабильный эффект промежуточного тестирования на финальное (Karpicke et al., 2016).

Экспериментальные исследования показывают, что при заучивании новых слов студентами при первом тестировании (первой актуализации существующего опыта) наблюдается повышенная активация фронтальной коры и стриатума (Wiklund-Hörnqvist et al., 2017). Также были получены данные, позволяющие предполагать, что при извлечении памяти при тестировании увеличивается степень

дифференцированности структуры индивидуального опыта (Wirebring et al., 2015). В экспериментальных ситуациях со студентами было показано, что эффект тестирования наблюдается и в случае, если во время теста можно пользоваться учебником, при этом сами студенты предполагали, что больший эффект на их обучение окажет дополнительное запоминание материала, а не его тестирование (Agarwal et al., 2008). Также оказалось, что для эффекта тестирования не имеет значения, какое, явное (проговаривание) или неявное извлечение памяти происходит при промежуточном тестировании (Sundqvist et al., 2017).

Положительный эффект промежуточного тестирования на последующую проверку знаний наблюдается и при усвоении сложного материала (Karpicke & Aue, 2015), хотя в некоторых исследованиях, основанных на данных мета-анализа, такого эффекта не наблюдалось (Van Gog & Sweller, 2015). Оказалось, что индивидуальная для участника сложность теста оказывает влияние на то, насколько будет выражен в последнем тесте эффект промежуточного тестирования (Heitmann et al., 2018).

Несмотря на большое число лабораторных результатов и декларируемую необходимость использования дополнительных тестирований (т.е. реактиваций имеющейся памяти) для образования, такой подход не часто обнаруживается в реальной практике. Эффект тестирования применялся, например, в сфере высшего образования в Германии (Sven Greving & Tobias Richter, 2018). Последние 10 минут лекционного времени отводилось на проверку запоминания содержания данной лекции с помощью тестирования одного из двух видов: самостоятельная генерация короткого ответа на вопрос и выбор из нескольких альтернатив. В качестве контроля использовалось чтение суммирующих лекцию утверждений. Оказалось, что только при тестировании первого вида наблюдается положительный эффект, при этом было неважно, сколько прошло времени с последней лекции. Похожие эффекты тестирования обнаруживались и при использовании тестов в университете США у студентов-фармакологов (Hernick, 2015).

Обзорные работы демонстрируют, что эффект тестирования может оказывать влияние не только на ранее усвоенный материал (классический эффект тестирования относится к одному и тому же материалу: что запомнено, то и тестируется дважды), но и на запоминание последующей, связанной с предыдущей, информации (подробнее в (Pastötter & Bäuml, 2014; Yang et al., 2018)). Данные мета-анализа демонстрируют, что в некоторых случаях наблюдается возможность переноса эффекта тестирования из одного домена в другой (Pan & Rickard, 2018).

Учитывая полученные данные и ранее описанные эксперименты нейронного уровня, можно предполагать, что реактивация памяти в условиях новизны приводит к более существенной реорганизации структуры знаний, что в дальнейшем выражается в более успешной демонстрации этих знаний во время контрольных мероприятий, причем такой существенной реорганизации при реактивации подвергается только достаточно старый компонент знаний, но не приобретенный в течение последнего месяца.

Таким образом, можно сделать вывод о важности использования эффектов напоминания или реактивации памяти для формирования связанных доменов знаний у школьников, однако необходимо проведение дальнейших экспериментальных исследований, посвященных выявлению возможных эффектов тестирования школьников в зависимости от материала.

3.7. Результаты экспериментов по оценке актуализации имеющегося опыта по частотному анализу ЭЭГ

Для оценки процессов реактивации и реорганизации индивидуального опыта по суммарной активности мозга были проведены эксперименты по формированию различных элементов индивидуального опыта у участников эксперимента при приобретении компетенций в компьютерной игре типа «квест» (Сварник & Кокушева, 2023). Задача участников заключалась в обнаружении возможности

поместить машинку в гараж А, причем гараж А оказывался открытым только при выполнении правильных действий в ответ на сигналы двух последовательных светофоров. Чтобы гараж открылся при приближении машинки, участникам предварительно было необходимо принять правильное решение относительно каждого из двух светофоров (подробнее см. раздел 2.2).

3.7.1 Поведение участников эксперимента по освоению компьютерной игры типа «квест»

Половина участников исследования (16 человек) успешно справились с освоением этапа светофора К/З (Рисунок 54).

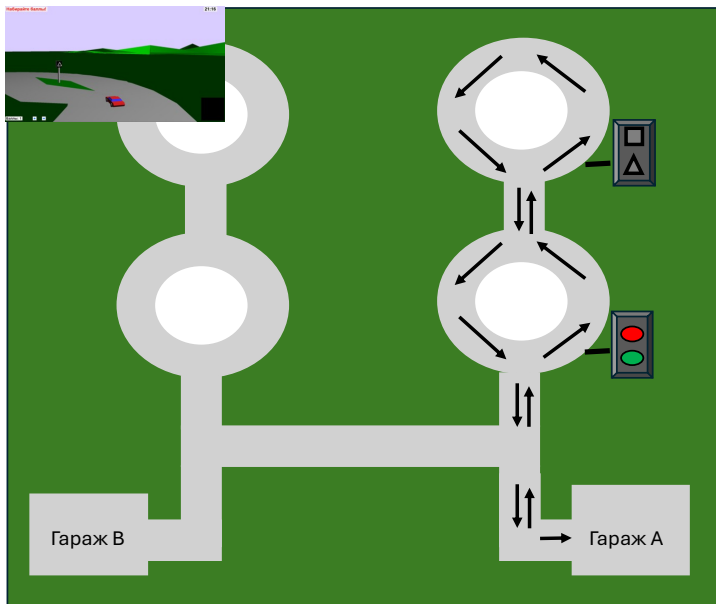


Рисунок 54. Общая схема игрового поля компьютерной игры типа «квест» и визуализация светофоров «красный/зеленый» и «квадрат/треугольник».

У успешных участников медианное значение открытий гаража во второй половине этапа равнялось 12, а у неуспешных оказалось равным трем (критерий Манна-Уитни, $U=4,5$; $p=0,00005$) (Рисунок 55). В каждой из этих групп наблюдался случай-исключение: в группу успешных попал участник, который всего шесть раз открыл гараж из-за того, что проезжал по отдаленным участкам дорог, где не было

светофоров, а в группу неуспешных попал участник с 10 открытиями гаража, который, не проверяя гаража, ездил по всем дорогам и случайно находил гараж открытым время от времени, хотя и достаточно часто.

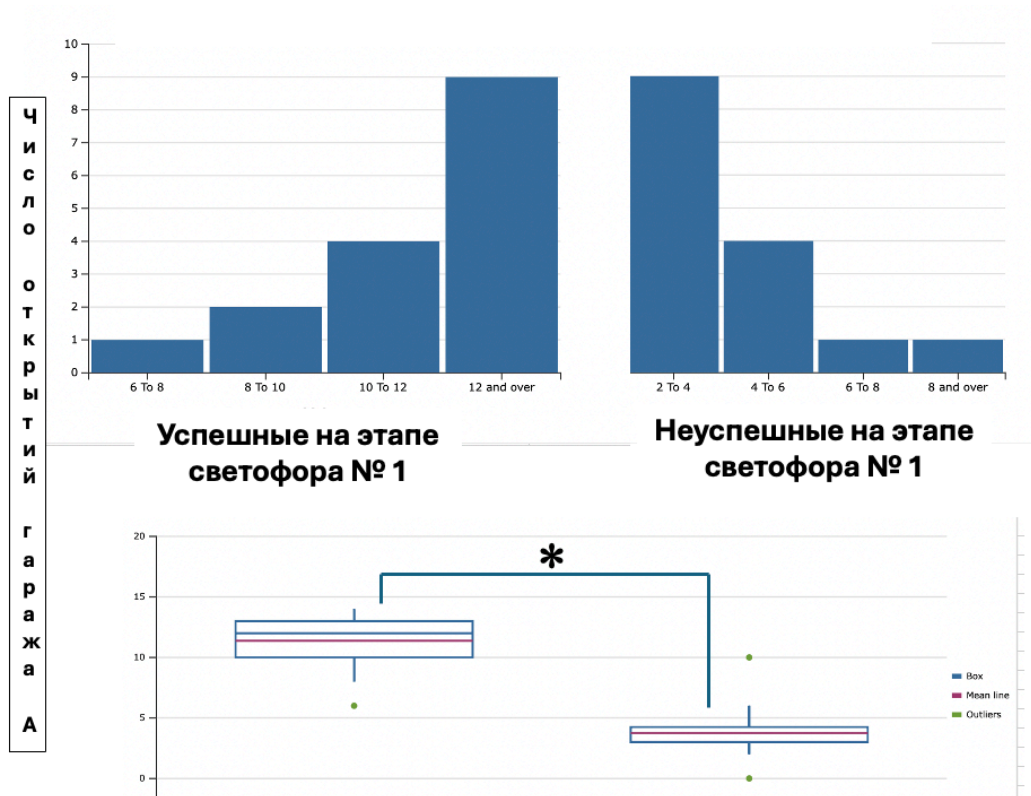


Рисунок 55. Распределение числа участников в зависимости от успешности освоения этапа светофора «красный/зеленый», оцениваемого по числу открытий гаража во второй половине сессии-этапа. * - $p < 0.05$

Из группы успешных по светофору №1 только два человека не освоили светофор №2, а в группе неуспешных по светофору №1 шесть человек смогли научиться логике открытия гаража на этапе освоения второго светофора, то есть фактически освоили оба навыка вместе во второй тренировочной сессии. В группе успешных на этапе первого светофора оказалось пять «аналитиков» и семь «холистов», а в группе неуспешных – семь «аналитиков» и два «холиста» (Рисунок 56) (критерий Chi-Square, $df=1$; $\chi^2=2,74$; $p=0,09$). На этапе второго светофора наблюдалась похожая картина: в группе успешных шесть «аналитиков» и шесть «холистов», а в группе неуспешных – шесть «аналитиков» и три «холиста».

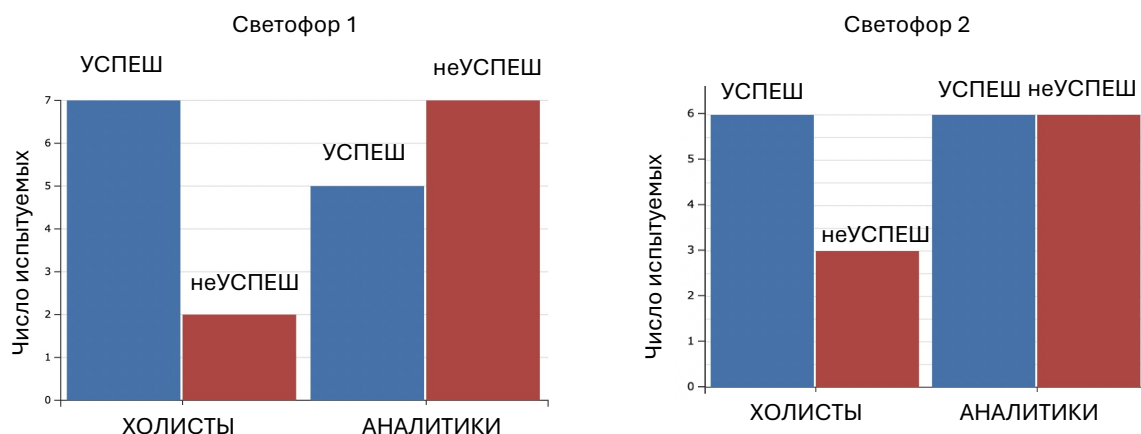


Рисунок 56. Распределение участников по группам, успешным/неуспешным при освоении этапа светофора №1 и светофора №2.

Группа успешно освоивших этап первого светофора имела по шкале аналитичности–холистичности более высокие баллы (склонность к холистичности), чем группа неуспешных участников, хотя различия не достигли уровня значимости (критерий Манна-Уитни; $U=33,5$; $p=0,07$). При оценке успешности обоих светофоров оказалось, что и первому, и второму светофору научились пять аналитиков и шесть холистов. Не научились ни первому, ни второму светофору шесть аналитиков и два холиста, один холист научился первому и не научился второму, и 1 аналитик не научился первому, но научился второму (во время этапа второго светофора освоил оба этапа). Таким образом, можно говорить о тенденции к связи между типом мышления и успешностью освоения этой игры как на этапе первого светофора, так и на этапе второго светофора.

Группа участников «успешные на этапе первого светофора» не отличалась от группы «неуспешные по первому светофору» по тесту «Стандартные прогрессивные матрицы Дж. Равена» (критерий Манна-Уитни; $U=36$; $p>0,1$). Аналогичная картина по тесту матрицы Равена наблюдалась при сопоставлении успешных и неуспешных на этапе второго светофора (критерий Манна-Уитни; $U=47,5$; $p>0,1$). При этом оказалось, что баллы по пятой субшкале E теста Равена

(раздел Е – самый сложный) коррелирует с субшкалой «фокус внимания» опросника аналитичность-холистичность (критерий Спирмена, $r=0,48$; $p=0,02$).

Анализ графов связанности поведенческих актов показал, что оба параметра, и число ребер, и средняя ширина ребра коррелируют между этапами первого и второго светофора (критерий Спирмана, $r=0,50$, $p=0,02$; $r=0,49$, $p=0,02$, соответственно). При этом обнаружилось наличие отрицательной корреляции между субшкалой «каузальная атрибуция» опросника аналитичность-холистичность и числом ребер графа связанности поведенческих актов на этапе освоения второго светофора (критерий Спирмана, $r=-0,043$, $p=0,05$; Kendall Tau = $-0,33$, $p=0,036$) (Рисунок 57). То есть, чем больше участники склонны искать причины событий во вне (Апанович et al., 2017), тем меньшая связанность поведенческих актов у них обнаруживается при научении второму светофору, то есть они более успешны. Для этапа первого светофора такая корреляция не достигает уровня значимости, хотя связанность графов по числу ребер коррелирует между этапами первого и второго светофора (см. выше).

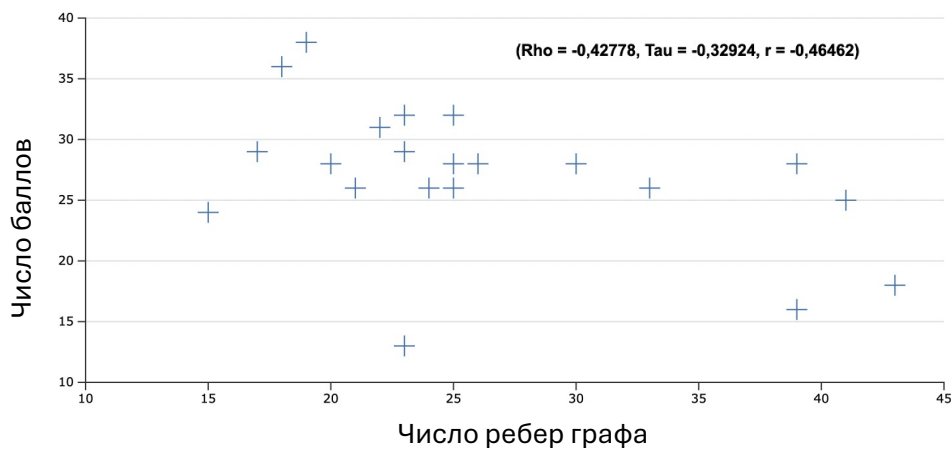


Рисунок 57. Число ребер ориентированного графа поведенческих актов при освоении этапа второго светофора в зависимости от баллов по субшкале «каузальная атрибуция» опросника «Шкала аналитичности–холистичности».

Кроме того, оказалось, что участники с холистическим типом мышления достоверно чаще посещают вторую (без светофоров) сторону игрового

пространства и проверяют гараж В, чем участники с аналитическим типом мышления (критерий Манна-Уитни, $U=33$, $p=0,037$).

Таким образом, в данной компьютерной задаче обнаруживается целый ряд особенностей формирования опыта правильных решений в зависимости от того, к аналитическому или холистическому типу мышления склонны участники исследования. Участники с холистическим типом мышления формируют более целостный опыт, характеризующийся большей степенью новизны.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании были получены данные об особенностях освоения компьютерной игры людьми с разными типами мышления. Существование корреляции между параметрами связанности поведенческих актов на этапе первого и второго светофора позволяют предполагать, что в основе лежат некие особенности организации опыта. Эти особенности могут быть описаны как холистический или аналитический тип мышления. Холистический тип мышления характеризуется более широким целостным восприятием действительности, а аналитический тип мышления, в свою очередь, характеризуется большей склонностью к выделению фрагментов целого (Nisbett et al., 2001). При этом любая задача имеет как холистические, так и аналитические аспекты (ГАНИ-ЗАДЕ et al., 2021). В нашем исследовании участники с холистическим типом мышления продемонстрировали склонность оценивать целостность игрового контекста, что проявлялось в достоверно большем числе проверок всего игрового поля, даже несмотря на то, что на левой стороне поля не было светофоров, и проверка дорог левой стороны приводила к потере времени, которое можно было бы потратить на зарабатывание баллов (и, соответственно, денег). Парадоксально при этом, что холисты, тем не менее, продемонстрировали большую успешность в освоении игры.

Для изучения особенностей формирования нового опыта в данном исследовании использовалась задача, которая на первый взгляд выглядит как аналитическая: установление закономерностей открытия гаража в зависимости от

собственных действий. Ранее проводился анализ оснований, по которым задачи могут быть отнесены к холистическому или аналитическому типу: аналитические задачи представляют собой линейные последовательности отдельных шагов, в то время как холистические задачи характеризуются спонтанным обнаружением решения (Аранович et al., 2020). В нашей задаче присутствуют отдельные этапы принятия решений, и тем не менее, холисты оказались в более выигрышной позиции. Полученные данные, однако, могут быть объяснены следующим образом. Собственные действия игрока оказываются в зависимости от того, в какую ситуацию попал участник – это может быть один или другой сигнал светофора (переключение светофора от одного сигнала к другому осуществляется каждые 10 секунд), а уже после оценки ситуации участник принимает решение действовать определенным образом. А учет контекстуальных ситуационных факторов – особенность поведения именно людей холистического типа. Ранее было показано, что участники исследований с холистическим типом мышления из Японии в гораздо большей степени обращают внимание на контекст и нецелевые объекты контекста, чем американские участники, которые демонстрируют склонность к аналитическому мышлению и концентрируют свое внимание на целевом объекте (Masuda & Nisbett, 2001). Примечательно, что именно шкала «каузальная атрибуция» (одна из субшкал опросника «Шкала аналитичности–холистичности») продемонстрировала связь с успешностью формирования опыта данной игры. Эта субшкала оценивает акцентирование на внешних или внутренних причинах происходящего. В данном случае учет внешних обстоятельств, предположительно, и позволил участникам с холистическим типом мышления стать более успешными при освоении логической задачи. Кажется возможным предположить, что если условия задачи изменятся в сторону меньшей зависимости от внешних факторов, например, для открытия гаража участник должен сам включить нужный зеленый сигнал светофора, то это приведет к большей успешности людей именно с аналитическим типом мышления. Таким образом, полученные результаты демонстрируют важность создания целостной картины для формирования новых адаптаций, в том числе, в задачах традиционно относимых к аналитическим.

На основании анализа поведения участников эксперимента при формировании опыта компьютерной игры типа «квест» можно сделать заключение, что даже в задачах аналитического типа холистическое мышление, характеризующееся целостностью общей картины, в том числе, включающей и нецелевые фоновые детали, оказывается более адаптивным.

3.7.2 Динамика спектральной плотности мощности ЭЭГ участников эксперимента по освоению компьютерной игры типа «квест»

В настоящем исследовании мы оценивали успешность/неуспешность освоения когнитивной задачи участниками и динамику спектра мощности ЭЭГ для относительно коротких интервалов перед принятием решения на светофорах как в начале сессии наведения, так и в конце.

Была проведена регистрация поведения участников исследования и регистрация их суммарной мозговой активности (ЭЭГ) в процессе поиска логических закономерностей решения задачи в компьютерной игре типа «квест». Задача участников заключалась в обнаружении возможности поместить машинку в гараж, однако гараж оказывался открытым только при выполнении правильных действий в ответ на сигналы светофоров, расположенных на дороге последовательно, причем обучение их прохождению осуществлялось поэтапно: один светофор – одна сессия. Участникам давалась инструкция обнаружить последовательность действий для открытия гаража (см. раздел Методы).

Для оценки спектральной мощности использовалась временная эпоха длительностью одна секунда перед началом действия участника на светофоре, что, предположительно соответствовало принятию решения. Участники исследования были поделены на три группы в зависимости от успешности освоения задачи проезда светофора «красный/зеленый» (К/З) и светофора «квадрат/треугольник» (К/Т). Участники были отнесены к группе «СРАЗУ НАУЧИВШИЕСЯ», если число правильных проездов светофора было достаточно большим (больше или равно 10) и не отличалось между первой и второй половиной сессии (семь участников для светофора К/З и 11 – для светофора К/Т). Исключение составил один участник,

число открытий гаража у которого и в первой, и во второй половине было равно шести, но детальный анализ показал, что им была выучена длинная ненужная последовательность действий, включающая лишние проезды по ветвлениям дороги, поэтому участник не успел сделать большое число открытий гаража, но при этом сразу продемонстрировал умение открыть гараж (Рис. 1). Участники были отнесены к группе «НАУЧИВШИЕСЯ», если число правильных проездов светофора существенно возрастало от первой ко второй половине сессии (семь для светофора К/З и шесть – для светофора К/Т). Участники были отнесены к группе «НЕНАУЧИВШИЕСЯ», если число правильных проездов светофора было небольшим (менее 10) и не отличалось между первой и второй половиной сессии (11 для светофора К/З и восемь для светофора К/Т). Три кластера участников исследования представлены на Рисунке 58.

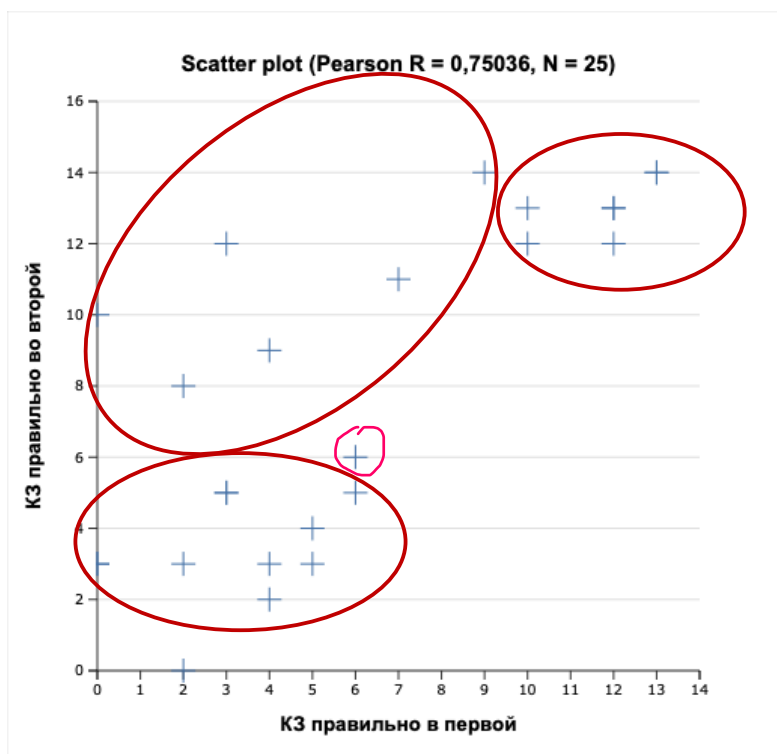


Рисунок 58. Кластеры, демонстрирующие деление участников на три группы (с одним исключением) в зависимости от успешности формирования навыка прохождения светофора К/З.

При сравнении трех групп, выделенных на основании успешности научения светофору К/Т (по аналогии со светофором К/З, но точка деления – четыре

успешные реализации), было обнаружено, что мощность спектра в дельта-диапазоне достоверно различается между группами «НАУЧИВШИЕСЯ» и «НЕНАУЧИВШИЕСЯ» (мощность в данном диапазоне выше у тех, кто не научился) в конце сессии обучения этому светофору (критерий Манна-Уитни, $U=9$, $p=0,026$) (Рисунок 59а). При этом достоверных различий в этом частотном диапазоне в начале сессии обучения не обнаружилось (критерий Манна-Уитни, $U=17,5$, $p=0,2$). Число безартефактных записей ЭЭГ с принятием решения и на светофоре К/З, и на светофоре К/Т соответствующих аналогичным периодам научения, не позволило провести такой анализ для светофора К/З. Сопоставление мощности дельта-диапазона в начале сессии научения светофору К/Т показало, что у группы «СРАЗУ НАУЧИВШИЕСЯ» мощность достоверно ниже, чем у группы «НАУЧИВШИЕСЯ» (критерий Манна-Уитни, $U=9$, $p=0,01$) (Рисунок 59б).

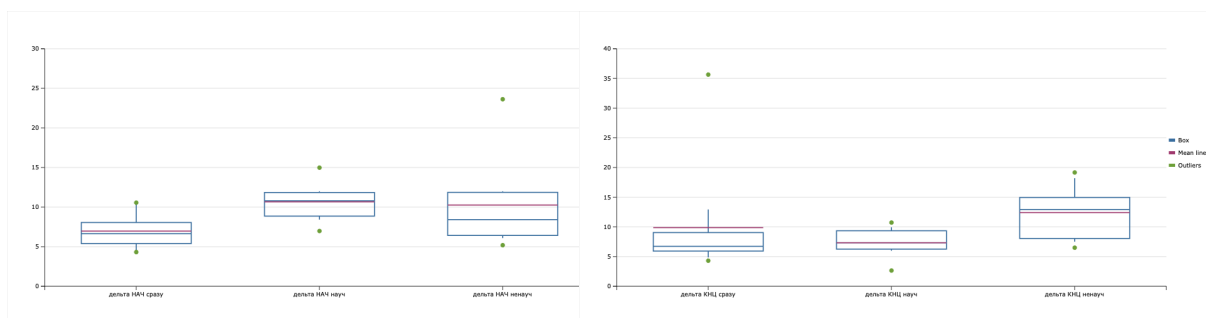


Рисунок 59. Мощность дельта-диапазона у трех групп участников исследования в начале (а) и в конце (б) сессии научения светофору К/Т.

Особый интерес представляла собой группа участников, которые не научились светофору К/З, но затем научились светофору К/Т. При сравнении мощности дельта-диапазона обнаружилось достоверные различия между этими участниками и участниками, которые не научились ни одному, ни второму светофору: мощность дельта-диапазона была достоверно ниже для научившихся участников в конце сессии (критерий Манна-Уитни, $U=3$, $p=0,01$). При этом уже в начале сессии наблюдалась тенденция к достоверной разнице между теми, кто научится и не научится этому светофору (критерий Манна-Уитни, $U=7$, $p=0,07$). В других диапазонах таких различий не обнаруживалось, то есть мощность дельта-диапазона

оказывалась относительно низкой в тех случаях, когда можно говорить о формировании правильных действий на светофоре. Таким образом, мощность дельта-диапазона может быть индикатором продолжающегося рассогласования при научении, а снижение мощности может свидетельствовать о снижении числа актуализированных элементов опыта.

При сопоставлении спектров мощности ЭЭГ в начале сессии обучения светофору К/З и в начале сессии светофора К/Т не было обнаружено достоверных отличий ни для каких частотных диапазонов кроме дельта-диапазона: мощность дельта-осцилляций выше при обучении светофору К/З (критерий Манна-Уитни, $U=49$, $p=0,016$). Сравнение проводилось для несвязанных выборок, поскольку не для всех участников записи ЭЭГ для соответствующих отрезков времени оказались безартефактными. При использовании критерия для связанных выборок (в этом случае число участников было гораздо ниже – $n=8$) также обнаружились достоверные различия (критерий Вилкоксона; $z=-2.1$; $p=0,036$). Таким образом, актуализация более «старого» опыта, к чему может быть отнесено освоения светофора «красный/зеленый», предположительно связана с большей мощностью низкочастотных осцилляций.

Известно, что имеющийся у индивидов опыт приобретается на разных этапах жизни, при этом при выполнении любого поведения актуализируются системы разного возраста, а история взаимодействий с окружающей средой в процессе формирования опыта проявляется в структуре индивидуального опыта (Горкин & Шевченко, 1990). При этом было показано, что ситуация научения характеризуется кратковременным увеличением доли старого опыта, то есть активности в нейронных группах старого опыта больше, а в относительно новых меньше (так называемая, дедифференциация опыта; (Александров et al., 2017)). В то же время существует предположение, что низкочастотный спектр может быть связан с актуализацией более старых, в том числе, эволюционно старых, систем (Knyazev, 2012; Каратыгин et al., 2022), а также онтогенетически более старых систем (Кустубаева, 2012). Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что затянувшееся научение (рассогласование или

преддетерминированный брут-форсинг) у неуспешных участников связано с большей дедифференцированностью актуализированного опыта. Также, по-видимому, можно говорить о том, что меньшая степень рассогласования имеющегося опыта (в случае этапа светофора «красный/зеленый») и его относительно давний возраст приобретения отражается в большей мощности низкочастотного диапазона.

ВЫВОДЫ

1. Реорганизация имеющегося у индивида индивидуального опыта начинается до появления результативного поведения.
2. Реорганизация имеющегося индивидуального опыта затрагивает не весь набор элементов при научении, а преимущественно относительно новые.
3. Наблюдается меньшая реорганизация индивидуального опыта, если опыт со схожим целевым содержанием (достижение тех же целей) уже подвергался реорганизации.
4. Реорганизация прошлого опыта проявляется в первую очередь в изменении частотной активности нейронов, уже специализированных относительно сформированного опыта, и в увеличении вариабельности их активности.
5. При формировании нового опыта происходит актуализация недавно приобретенного прошлого опыта, часто без очевидной связи с доменом формируемого опыта.
6. Продолжительное неиспользование сформированного навыка приводит к отсутствию выраженной реорганизации его нейронного обеспечения при новом обучении.
7. Динамика вовлечения предыдущего опыта зависит от условий формирования нового опыта.
8. Актуализация относительно давно приобретённого опыта приводит к повышению вероятности его реорганизации.

9. Оценка вклада систем разного возраста в текущее состояние активности мозга, связанное с реорганизацией имеющегося опыта, может проводиться на основании спектральной плотности мощности ЭЭГ, в частности, указывая на то, что увеличение вклада относительно старых элементов опыта в реактивацию и реорганизацию связано с увеличением мощности низкочастотного диапазона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящих исследованиях результаты позволяют предположить, что феномены, традиционно относимые к области научения и памяти, могут быть объяснены через концепцию, которую можно назвать преддетерминированным брут-форсингом нейронных групп. Термин брут-форсинг обычно используется для обозначения случайного последовательного перебора, однако в контексте настоящей работы под преддетерминированным брут-форсингом нейронных групп понимается преддетерминированный недавней активацией перебор комбинаций нейронов, синхронно генерирующих потенциалы действия. Последовательным этот перебор является в том смысле, что не все недавно активированные нейроны одновременно активны, а скорее активны последовательно различные комбинации (одновременные высокочастотные активации большого числа нейронов принято относить к патологическим эпилептоидным). Термин брут-форсинг в то же время отражает жесткий непредсказанный характер изменений метаболических составляющих молекулярной среды нейрона, обнаруживаемых в ситуациях, характеризующихся как рассогласование (Alexandrov & Pletnikov, 2022).

Любые эпизоды жизнедеятельности организма представляют собой активность определенных нейронных групп с большей или меньшей частотой. Более высокая частота создает предпосылки для более активного брут-форсинга. Более высокая частота активности проявляется в реализации индивидуального

опыта в виде поведения, а низкая по сути представляет собой викарные пробы (Redish, 2016), латентную актуализацию имеющегося опыта (Александров, 2006), часто описываемую как интуиция или инсайт (Владимиров, 2024; Коровкин, 2021), и которая может быть осознаваемой (высокая частота активности) как при пересказе воспоминания о каком-то событии, а может быть и неосознаваемой (отдельные потенциалы действия) непосредственно до этого осознаваемого воспоминания (Gelbard-Sagiv et al., 2008). Брут-форсинг нейронных групп приводит к порождению новых состояний активности мозга, что и принято относить к процессам научения, и что потенциально создает основу для возможных моделей на будущее, собственно, являясь этим возможным будущим (Знаков, 2022). В этом смысле эта концепция созвучна динамичности моделей взаимодействий с окружающим миром (Пономарев, 1967) и отражает принцип развития в психологии (Журавлев & Сергиенко, 2017). Таким образом, феномены поведенческого уровня могут быть описаны через процессы непрерывного брут-форсинга, а использование этой концепции задает направление для оптимизации процессов научения в самых разных сферах человеческой деятельности.

Новые состояния активности мозга вносят новизну в микросреду, окружающую отдельные нейроны, что, по-видимому, приводит к изменениям экспрессии генов. Увеличение частоты генераций потенциалов действия – это точка бифуркации состояний нейрона. 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. Можно предположить, что запускаемое рассогласованием или новизной ориентировочно-исследовательское поведение, представляет собой новые комбинации проб, обеспечиваемые новыми комбинациями нейронных групп, и, следовательно, новыми, «неожиданными» для нейрона, синаптическими взаимодействиями. При этом возможны и сверхрассогласования теряющие свою адаптивную роль (Парин et al., 2011). Было постулировано ранее, что специализация нейрона обеспечивается избирательной чувствительностью

нейрона к определенным синаптическим влияниям, а избирательная чувствительность формируется в соответствии с метаболическими «потребностями» нейрона (Безденежных, 2004; Швырков, 1995). Известно, что подведение L-глутамата методом микроионофореза (Бобровников, 1986) или малых токов (Fregnac et al., 1992) изменяет импульсную активность нейрона. А, 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» (Alexandrov & Pletnikov, 2022). Можно предположить, что изменение метаболизма нейронов происходит на стадии рассогласования при научении, когда нейроны первоначально активируются в новом для них составе. При этом представляется вероятным, что этот новый состав обусловлен, в том числе, и тем предыдущим опытом, который реактивируется при выполнении проб при научении.

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.

Вопрос о соотношении спайковой активности нейронов и индукцией немедленных ранних генов остается дискуссионным. В ряде работ демонстрируется, что немедленные ранние гены не являются маркерами активности *per se*. Так, например, при последовательном помещении животных в одну и ту же обогащенную обстановку число нейронов, маркированных по немедленному раннему гену *Arc*, снижалось (Attardo et al., 2018), а в аналогичной работе, оценивающей число нейронов с кальциевой активностью, не изменялось

(Ziv et al., 2013). Регистрация спайковой активности нейронов 2/3 слоя соматосенсорной коры мышей *in vivo* и *in vitro* показала, что нейроны экспрессирующие транскрипционный фактор Fos – это нейроны более активные (в том числе, как считают авторы, в плане спонтанной активности) по сравнению с теми нейронами, которые не маркированы по этому белку (Yassin et al., 2010).

У части Fos-положительных нейронов, детектируемых при научении, возможно, в дальнейшем запускается «запрограммированная клеточная гибель». Результаты ряда исследований (Schreiber & Baudry, 1995; Smeyne et al., 1993; Wenzel et al., 2000) дают возможность предполагать, что продолжительная экспрессия *c-fos* является частью процессов апоптоза. В исследованиях (Lemaire et al., 2000) было показано, 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, и в частности, в данной задаче, часть нейронов подвергается апоптозу, что и было показано (Шерстнев et al., 2010). 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, 2004b). 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 (Rizzuto et al., 2012).

Специализация относительно приобретаемого опыта (или доспециализация из праспециализаций) происходит, предположительно в тех нейронах, которые были активированы с высокой частотой в недавнем прошлом (Silva et al., 2009), а явление «проигрываний» (replays) нейронной активности (Сварник, 2022) позволяет предполагать, что каждое состояние активности целого мозга – это набор реактивированных нейронов, каждая группа которого находится в своей «фазе»

реактивации. При этом, по-видимому, возможны и подавления активности каких-то нейронных групп (Черниговская et al., 2020). Такое представление объясняет различные феномены, связанные с возможностью реконсолидировать или модифицировать память. Показаны разные временные периоды возможности вызывать реконсолидацию при реактивации ранее сформированной памяти. Введение блокаторов синтеза белка грызунам через 14 (K. Nader et al., 2000) и 45 дней (Debiec et al., 2002) на фоне реактивированной памяти об опасной обстановке вызывало стирание этой памяти, однако, в то же время, был показан временной градиент такой возможности с критической точкой на седьмой день (Milekic & Alberini, 2002). Подобного эффекта стирания памяти не наблюдалось в аналогичных экспериментах у рыб уже через 15 дней после обучения (Eisenberg & Dudai, 2004). Также был продемонстрирован волнообразный характер актуализации (возможно латентной) запомненного участниками экспериментов материала (Бондарь & Воронин, 1981).

При таком рассмотрении функционирования мозга оказывается, что каждый эпизод жизнедеятельности организма – это определенный состав активирующихся нейронных групп, соответствующих этому эпизоду или состоянию субъекта поведения (Швырков, 1995). Подбор таких групп представляет собой преддетерминированный имеющимся опытом брут-форсинг. Эпизодическая и семантическая память, таким образом, – не две различные памяти, а сходный набор нейронов, несколько усеченный во втором случае и без деталей пространства. Эмпирические данные показывают, что нейронный субстрат отличается при извлечении памяти через разные промежутки времени (Tiunova et al., 2019; Созинов & Александров, 2022).

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, что приводит к большому количеству комбинаций совместных активаций нейронов – это и есть преддетерминированный брут-форсинг. При этом комбинации нейронной активности и, соответственно, пробное поведение, не оказываются полностью случайными (Buzsáki, 1982): они преддетерминированы историей активаций этих нейронов. По-видимому, можно предполагать разные уровни рассогласования: от неосознаваемых «переборов» и осознаваемых (связанных с большей частотой) к реализации опыта через поведение. Таким образом, научение – это изменение паттерна активности, и это изменение не может быть задано извне, а может только сформироваться внутри мозга, что позволяет предполагать, что для научения важно только создавать разнообразие рассогласований. А ограничение объема нового усвояемого материала возникают из ограниченного набора элементов имеющегося опыта, на котором рассогласование может базироваться. Опробованные комбинации взаимодействий нейронов «закрепляются» через изменение экспрессии генов, белкового состава и нейронных контактов, что суммарно приводит к повышению вероятности совместной активации этой нейронной группы в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Абрамова, А., & Анохин, К. (1997). Индукция гена *c-fos* в мозге цыплят при зрительном импринтинге. *Журнал высшей нервной деятельности*, 47(4), 766-770.
- 2) Аверкин, Р., Александров, Ю., Гринченко, Ю., Мац, В., & Созинов, А. (2001). Активность нейронов антеролатеральной области моторной коры мозга кролика при захвате пищевых и непищевых объектов в инструментальном поведении. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 51(6), 752-757.
- 3) Адельмурзина, И. Ф., Хизбуллина, Р. З., Садыкова, Г. В., & Гафаров, Ф. Р. (2017). Изучение геофизических явлений на основе отрывков из произведений художественной литературы. *Перспективы науки и образования*(6 (30)), 139-144.
- 4) Александров, И. О. (2006). *Формирование структуры индивидуального знания*. Изд-во «Институт психологии РАН».
- 5) Александров, Ю. (2004а). Введение в системную психофизиологию. In *Психология XXI века* (pp. 39-85).
- 6) Александров, Ю. (2004b). Системогенез и смерть нейронов. *Нейрохимия*, 21(1), 5-14.
- 7) Александров, Ю. (2005). Научение и память: традиционный и системный подходы. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 55(6), 842-860.
- 8) Александров, Ю. (2010). Системная дифференциация. Экспериментальный и теоретический анализ. *Когнитивные исследования: Сборник научных трудов. Вып. 4*, 239-259.
- 9) Александров, Ю., Греченко, Т., Гаврилов, В., Горкин, А., Шевченко, Д., Гринченко, Ю., Александров, И., Максимова, Н., Безденежных, Б., & Бодунов, М. (1997). Закономерности формирования и реализации

индивидуального опыта. *Журнал высшей нервной деятельности*, 47(2), 243-260.

- 10) Александров, Ю., & Гринченко, Ю. (1982). Иерархическая организация физиологических субсистем и нейрональная активность в пищедобывательном поведенческом акте. *Нейрофизиологические механизмы поведения*. М.: Наука, 186-199.
- 11) Александров, Ю., & Корпусова, А. (1987). Роль цели в детерминации активности нейронов моторной и зрительной областей коры кролика. *Журнал высшей нервной деятельности*, 37(1).
- 12) Александров, Ю., & Сварник, О. (2009). Принцип отбора в развитии индивида. *Когнитивные исследования. Проблема развития: Сборник научных трудов*. Вып. 3, 77-106.
- 13) Александров, Ю., Созинов, А., Сварник, О., Созинова, И., Булава, А., Колбенева, М. Г., Апанович, В. В., Сухино-Хоменко, Е., Арутюнова, К., & Бахчина, А. (2022). Фундаментальная наука и практика: от мультидисциплинарного анализа научения, памяти и моральных решений к практикоориентированным разработкам методов обучения и воспитания. *Психологический журнал*, 43(2), 5-19.
- 14) Александров, Ю. И. (1999). Теория функциональных систем и системная психофизиология. In *Системные аспекты психической деятельности* (pp. 96-152).
- 15) Александров, Ю. И., Сварник, О. Е., Знаменская, И. И., Колбенева, М. Г., Арутюнова, К. Р., Крылов, А. К., & Булава, А. И. (2017). Регрессия как этап развития.
- 16) Амельченко, Е., Зворыкина, С., Безряднов, Д., Чехов, С., & Анохин, К. (2012). Восстановление нарушенной памяти и экспрессия гена c-fos в мозге амнестичных животных в ответ на напоминающие воздействия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 153(5), 698-702.
- 17) Аникаев, А., Чалян, В., & Мейшвили, Н. (2020). Исследование обучения навыкам разной степени сложности у павианов гамадрилов (Papio

- Namadryas). *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 70(1), 71-85.
- 18) Анохин, К. (1989). Генные зонды для картирования нервных сетей при обучении. *Принципы и механизмы деятельности мозга человека. Л.: Наука.*
 - 19) Анохин, К., Долгов, О., Литвин, О., Радюшкин, К., & Тиунова, А. (1997). Изучение роли NMDA-рецепторов, протеинкиназы C и экспрессии гена *c-fos* в консолидации и реконсолидации долговременной памяти у крыс и цыплят.
 - 20) Анохин, К. В. (1997). Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 47(2), 261-279.
 - 21) Анохин, К. В., & Судаков, К. В. (1993). Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении. *Успехи физиологических наук*, 24(3), 53-70.
 - 22) Анохин, П. (1958). Роль ориентировочно-исследовательской реакции в образовании условного рефлекса. *Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность.* – М.: Изд-во АПН СССР, 9-20.
 - 23) Анохин, П. (1975). *Очерки по физиологии функциональных систем.* Рипол Классик.
 - 24) Анохин, П. К. (1935). Проблема центра и периферии в современной физиологии нервной деятельности. In *Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности.*
 - 25) Анохин, П. К. (1968). *Биология и нейрофизиология условного рефлекса.* Издательство “Медицина”.
 - 26) Анохин, П. К. (1973). Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем.

- 27) Апанович, В. В., Знаков, В. В., & Александров, Ю. И. (2017). Апробация шкалы аналитичности-холистичности на российской выборке. *Психологический журнал*, 38(5), 80-96.
- 28) Ахутина, Т. В., & Пылаева, Н. (2008). *Преодоление трудностей учения: нейropsychологический подход*. Piter.
- 29) Безденежных, Б. (2004). *Динамика взаимодействия функциональных систем в структуре деятельности*. Litres.
- 30) Безденежных, Б. Н. (1983). Активность корковых нейронов в пищедобывательном поведении при микроионофоретическом подведении к ним ацетилхолина и L-глутамата. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 33(3), 500-507.
- 31) Бобровников, Л. (1986). Исследование корковых нейронов методом микроионофореза, управляемого нейронной активностью. *Журнал высшей нервной деятельности*, 36(5), 975-977.
- 32) Бобровников, Л. (1989). Вероятностно-статистические критерии оценки поведенческой специализации нервных клеток. *Психол. журн*, 10(2), 90-98.
- 33) Бондарь, А., & Воронин, Л. (1981). ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАУЧИВАНИЯ ОТ ФАЗЫ ХРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ. *Вопр. психологии*(1), 122-125.
- 34) Виноградова, О. С. (1961). *Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы*. Изд-во АПН РСФСР.
- 35) Владимиров, И. (2024). Инсайтное решение как процесс преодоления фиксированности. *М.: Институт психологии РАН*.
- 36) Гальтяев, А., & Сварник, О. (2024). НЕЙРОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ: МАРКЕРЫ В МОЗГЕ. *Познание и переживание*, 5(4), 111-134.
- 37) ГАНИ-ЗАДЕ, Д. С. Г., ЗАХАРОВ, И. М., & МЕНЬШИКОВА, Г. Я. (2021). МОЗГОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦА: ХОЛИСТИЧЕСКИЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ.

- 38) Гершкович, В. А., Морошкина, Н. В., Аллахвердов, В. М., Иванчей, И. И., Морозов, М. И., Карпинская, В. Ю., Кувалдина, М. Б., & Волков, Д. Н. (2013). Возникновение повторяющихся ошибок в процессе сенсомоторного научения и способы их коррекции. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*(3), 43-54.
- 39) Горкин, А. (1987). Поведенческая специализация нейронов коры на разных этапах обучения. In *ЭЭГ и нейрональная активность в психофизиологических исследованиях* (pp. 73-80).
- 40) Горкин, А., & Шевченко, Д. (1990). Стабильность поведенческой специализации нейронов. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 40(2), 291-300.
- 41) Горкин, А., & Шевченко, Д. (1993). Отражение истории обучения в активности нейронов лимбической коры кроликов. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 43(1), 172-175.
- 42) Горкин, А., & Шевченко, Д. (1995). Различия в активности нейронов лимбической коры кроликов при разных стратегиях обучения. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 45(1), 90-100.
- 43) Горкин, А. Г. (2023). Фиксация опыта поведения в нейронной активности.
- 44) Декарт, Р. (1950). Избранные произведения.
- 45) Декарт, Р. (1989). *Сочинения в двух томах* (Vol. 106). Рипол Классик.
- 46) Журавлев, А., & Сергиенко, Е. (2017). Принцип развития в психологии: разработка и перспективы. *Психологический журнал*, 38(4), 29-40.
- 47) Знаков, В. В. (2022). *Психология возможного. Новое направление исследований понимания*. Litres.
- 48) Казанская, Л. С., Ивашкина, О. И., Торопова, К. А., & Анохин, К. В. (2022). Сопоставление паттернов экспрессии генов *c-fos* и *arc* в головном мозге мышей при формировании и извлечении обстановочной

ассоциативной памяти. *Интеллектуальные системы. Теория и приложения*, 26(1), 306-310.

- 49) Каратыгин, Н. А., Коробейникова, И. И., Венерина, Я., Венерин, А. А., & Александров, Ю. И. (2022). Связь спектральных характеристик тета-ритма ЭЭГ с результативностью выполнения когнитивного теста «n-back». *Экспериментальная психология*, 15(2), 95-110.
- 50) Ковалёв, Г., Васильева, Е., & Салимов, Р. (2019). Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразных лабиринтов с помощью факторного анализа. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 69(1), 123-130.
- 51) Конорский, Ю. (1958). Корковое представительство безусловных рефлексов. *Симпозиум «ЭЭГ и условный рефлекс»*. М.: Наука.
- 52) Коровкин, С. (2021). Роль антиципации и ожиданий в инсайтном решении. *Психологические исследования*, 14(76).
- 53) Кузина, Е., & Александров, Ю. (2019). Особенности нейронного обеспечения инструментального поведения, сформированного одно-и многоэтапными способами. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 69(5), 601-617.
- 54) Кузина, Е. А., & Александров, Ю. И. (2016). Активность нейронов ретроспленальной коры крыс в поведении, сформированном с разным количеством этапов обучения. *Нейронаука для медицины и психологии*,
- 55) Кузина, Е. А., Горкин, А. Г., & Александров, Ю. И. (2015). Активность нейронов ретроспленальной коры крыс на ранних и поздних этапах консолидации памяти. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 65(2), 248-253.
- 56) Кустубаева, А. (2012). Возрастная динамика ритмов электрической активности мозга. Уровень тревожности и ЭЭГ-индексы. *Экспериментальная психология*, 5(3), 5-20.
- 57) Лурия, А. Р. (1973). Лурия. А. Р Основы нейропсихологии.

- 58) Максимова, Н., & Александров, И. (2016). Возможная траектория эволюционного развития психологии. Часть II. Организация предметной области психологии. *Психологический журнал*, 37(2), 5-18.
- 59) Малеева, Н., Бикбулатова, Л., Иволгина, Г., Анохин, К., Лимборская, С., & Кругликов, Р. (1990). Активация протоонкогена c-FOS в различных структурах головного мозга крыс при обучении и псевдообуславливании. Доклады АН СССР,
- 60) Малеева, Н., Иволгина, Г., Анохин, К., & Лимборская, С. (1989). Анализ экспрессии протоонкогена c-fos в коре головного мозга крыс при обучении. *Генетика*, 25(6), 1119-1121.
- 61) Маунткасл, В., & Эдельмен, Д. (1981). Разумный мозг. М.: Из-во Мир.
- 62) Мачинская, Р. (2015). Управляющие системы мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 65(1), 33-33.
- 63) Меньшикова, Г. Я. (2014). *Зрительные иллюзии: психологические механизмы и модели* Моск. гос. ун-т им. МВ Ломоносова].
- 64) Непомнящих, В. (2010). Спонтанная изменчивость инстинктивного поведения животных. *Этология и зоопсихология*, 2, 1-13.
- 65) Непомнящих, В. (2011). Есть ли свобода воли у беспозвоночных? *Этология и зоопсихология*, 2, 1-10.
- 66) Носуленко, В. (2022). *Психофизика восприятия естественной среды. Проблема воспринимаемого качества*. Litres.
- 67) Павлов, И. (1927). Лекции о работе больших полушарии. М.: Гиз.
- 68) Парин, С. Б., Чернова, М. А., & Полевая, С. А. (2011). Адаптивное управление сигналами о рассогласовании в когнитивных процессах: роль эндогенной опиоидной системы. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*, 19(6), 65-74.
- 69) Поддьяков, А. (2008). Преднамеренное создание трудностей и совладание с ними. *Психологические исследования*, 1(1).
- 70) Полякова, З., & Сварник, О. (2015). Закономерности активности нейронов ретроспленальной коры крыс в процессе формирования

пищевых навыков. Современная нейробиология: достижения, закономерности, проблемы, инновации, технологии: материалы Всероссийской конференции. Уфа: РИЦ БашГУ,

- 71) Пономарев, Я. (1967). Знания, мышление и умственное развитие.
- 72) Сафразьян, Ю. Р., Михайлова, Н. П., Горкин, А. Г., & Александров, Ю. И. (2019). Динамика мозговой активности при адаптации к невозможности внешней реализации элемента индивидуального опыта. *Российский психологический журнал*, 16(S2/1), 60-75.
- 73) Сварник, О. (2016). *Активность мозга. Специализация нейрона и дифференциация опыта*. Litres.
- 74) Сварник, О., Анохин, К., & Александров, Ю. (2014). Опыт первого, "вибриссного", навыка влияет на индукцию экспрессии c-Fos в нейронах бочонкового поля соматосенсорной коры крыс при обучении второму, "невибриссному", навыку. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 64(1), 77-83.
- 75) Сварник, О., Булава, А., & Зворыкина, С. (2016). ОШИБКИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НОВОГО ОПЫТА: АНАЛИЗ НЕЙРОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПОВЕДЕНИЯ. THE SEVENTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON COGNITIVE SCIENCE,
- 76) Сварник, О., Булава, А., Фадеева, Т., & Александров, Ю. (2011). Закономерности реорганизации опыта, приобретенного при одно-и многоэтапном обучении. *Экспериментальная психология*, 4(2), 5-13.
- 77) Сварник, О., Гладилин, Д., Кузина, Е., & Александров, Ю. (2019). Реактивация ранее сформированного элемента опыта перед новым обучением. In *Новые тенденции и перспективы психологической науки* (pp. 576-582).
- 78) Сварник, О., & Кокушева, Е. (2023). Динамика спектральной мощности низкочастотного диапазона ЭЭГ при научении. Психология познания,

- 79) Сварник, О. Е. (2021). Когнитивная нейронаука начала третьего тысячелетия. *Neuron*, 2(3), 21-36.
- 80) Сварник, О. Е. (2022). Воспроизведение специфических последовательностей активности нейронов в мозге и его значение для когнитивных процессов. *Экспериментальная психология*, 15(1), 33-55.
- 81) Сварник, О. Е., Анохин, К. В., & Александров, Ю. И. (2001). Распределение поведенчески специализированных нейронов и экспрессия транскрипционного фактора c-Fos в коре головного мозга крыс при научении. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 51(6), 758-761.
- 82) Сеченов, И. М. (2014 (1866)). *Рефлексы головного мозга*. АСТ. (1866)
- 83) Созинов, А., & Александров, Ю. (2022). Стабильность и динамика памяти.
- 84) Созинов, А., Крылов, А., & Александров, Ю. (2013). Эффект интерференции в изучении психологических структур. *Экспериментальная психология*, 6(1), 5-47.
- 85) Созинов, А., Пескова, П., & Александров, Ю. (2014). Оценка постоянства связи выполнения актов поведения и активности нейрона при механическом повреждении его мембраны. *Естественно-научный подход в современной психологии/Под. ред. ВА Барабанищикова. М.: Изд-во «Институт психологии РАН*.
- 86) Соколов, Е. (1958). Ориентировочный рефлекс, его структура и механизмы. *Ориентировочный рефлекс и ориентировочная исследовательская деятельность. М.: Изд-во АПН РСФСР*.
- 87) Соколов, Е. Н. (1969). *Механизмы памяти: Опыт экспериментального исследования*. Изд-во Моск. ун-та.
- 88) Соколов, Е. Н. (1981). *Нейронные механизмы памяти и обучения*. Наука.

- 89) Христочевская, А., & Христочевский, С. (2018). Когнитивизация— следующий этап информатизации образования. *Информатика и образование*(9), 5-11.
- 90) Черниговская, Т. В., Аллахвердов, В. М., Коротков, А. Д., Гершкович, В. А., Киреев, М. В., & Прокопеня, В. К. (2020). Мозг человека и многозначность когнитивной информации: конвергентный подход. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Философия и конфликтология*, 36(4), 675-686.
- 91) Швырков, В. (1983). Системная детерминация активности нейронов в поведении. *Успехи физиологических наук*, 14(1), 45-66.
- 92) Швырков, В. (1985). Психофизиологическое изучение структуры субъективного отражения. *Психологический журнал*, 6(3), 22-37.
- 93) Швырков, В., & Гринченко, Ю. (1972). Электрофизиологическое изучение акцептора результатов действия в инструментальном поведении. *Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова*, 22(4), 792-798.
- 94) Швырков, В. Б. (1969). Сравнительная характеристика опережающего и безусловного возбуждений в соматосенсорной коре кролика при выработке условного оборонительного рефлекса. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*, 19(1), 3-9.
- 95) Швырков, В. Б. (1978). Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения.
- 96) Швырков, В. Б. (1995). *Введение в объективную психологию: Нейрональные основы психики*. М.: ИП РАН.
- 97) Швыркова, Н., & Андрушко, С. (1990). Активность нейронов сенсомоторной области коры мозга кроликов в зоосоциальном поведении. *Журнал высшей нервной деятельности*, 40(1), 52-58.
- 98) Шерстнев, В. (1972). Нейрохимическая характеристика «молчащих» нейронов коры мозга. Доклады АН СССР,
- 99) Шерстнев, В. В., Юрасов, В. В., Сторожева, З., Грудень, М. А., & Прошин, А. Т. (2010). Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при

формировании и упрочении долговременной памяти. *Нейрохимия*, 27(2), 130-137.

- 100) Шишелова, А., Алиев, Р., & Раевский, В. (2015). Ранний сенсорный опыт определяет разнообразие исследовательского поведения в зрелом возрасте. *Экспериментальная психология*, 8(1), 73-84.
- 101) Abel, T., & Lattal, K. M. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 180-187. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00194-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00194-x)
- 102) Abel, T., Nguyen, P. V., Barad, M., Deuel, T. A., Kandel, E. R., & Bourchouladze, R. (1997). Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell*, 88(5), 615-626. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81904-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81904-2)
- 103) Abraham, W. C., & Goddard, G. V. (1983). Asymmetric relationships between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression. *Nature*, 305(5936), 717-719. <https://doi.org/10.1038/305717a0>
- 104) Abraham, W. C., Mason, S. E., Demmer, J., Williams, J. M., Richardson, C. L., Tate, W. P., Lawlor, P. A., & Dragunow, M. (1993). Correlations between immediate early gene induction and the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience*, 56(3), 717-727. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90369-q](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90369-q)
- 105) Abraham, W. C., & Robins, A. (2005). Memory retention—the synaptic stability versus plasticity dilemma. *Trends in neurosciences*, 28(2), 73-78.
- 106) Acquaviva, C., Bossis, G., Ferrara, P., Brockly, F., JARIEL-ENCONTRE, I., & Piechaczyk, M. (2002). Multiple degradation pathways for Fos family proteins. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 973(1), 426-434.
- 107) Addis, D. R., Sacchetti, D. C., Ally, B. A., Budson, A. E., & Schacter, D. L. (2009). Episodic simulation of future events is impaired in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2660-2671. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.018>

- 108) Adesope, O. O., Trevisan, D. A., & Sundararajan, N. (2017). Rethinking the use of tests: A meta-analysis of practice testing. *Review of educational research*, 87(3), 659-701.
- 109) Agarwal, P. K., Karpicke, J. D., Kang, S. H., Roediger III, H. L., & McDermott, K. B. (2008). Examining the testing effect with open-and closed-book tests. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 22(7), 861-876.
- 110) Agnihotri, N. T., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Kentros, C. (2004). The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(10), 3656-3661.
- 111) Ahrens, M. B., Orger, M. B., Robson, D. N., Li, J. M., & Keller, P. J. (2013). Whole-brain functional imaging at cellular resolution using light-sheet microscopy. *Nat Methods*, 10(5), 413-420. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2434>
- 112) Alexandrov, Y., Sams, M., Lavikainen, J., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1998). Differential effects of alcohol on the cortical processing of foreign and native language. *International Journal of Psychophysiology*, 28(1), 1-10.
- 113) Alexandrov, Y. I. (2008). How we fragment the world: the view from inside versus the view from outside. *Social Science Information*, 47(3), 419-457.
- 114) Alexandrov, Y. I., Grinchenko, Y. V., & Järvillehto, T. (1989). *Is there functional reorganization of intact brain areas after local brain damage?* Faculty of Education, University of Oulu.
- 115) Alexandrov, Y. I., Grinchenko, Y. V., Laukka, S., Järvillehto, T., Maz, V., & Korpusova, A. (1993). Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioural specialization. *Acta physiologica scandinavica*, 149(1), 105-115.
- 116) Alexandrov, Y. I., Grinchenko, Y. V., Shevchenko, D., Averkin, R., Matz, V., Laukka, S., & Korpusova, A. (2001). A subset of cingulate cortical neurones is specifically activated during alcohol-acquisition behaviour. *Acta physiologica scandinavica*, 171(1), 87-97.

- 117) Alexandrov, Y. I., Grinchenko, Y. V., Shevchenko, D. G., Averkin, R. G., Matz, V. N., Laukka, S., & Sams, M. (2013). The effect of ethanol on the neuronal subserving of behavior in the hippocampus. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 3(01), 107.
- 118) Alexandrov, Y. I., & Pletnikov, M. V. (2022). Neuronal metabolism in learning and memory: The anticipatory activity perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 137, 104664.
- 119) Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135(3509), 1127-1128.
<https://doi.org/10.1126/science.135.3509.1127>
- 120) Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*, 124(3), 319-335. <https://doi.org/10.1002/cne.901240303>
- 121) Ambrogini, P., Orsini, L., Mancini, C., Ferri, P., Ciaroni, S., & Cuppini, R. (2004). Learning may reduce neurogenesis in adult rat dentate gyrus. *Neurosci Lett*, 359(1-2), 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.123>
- 122) An, B., Hong, I., & Choi, S. (2012). Long-term neural correlates of reversible fear learning in the lateral amygdala. *Journal of Neuroscience*, 32(47), 16845-16856.
- 123) Anokhin, K., Ryabinin, A., & Sudakov, K. (2001). Expression of the c-fos gene in the mouse brain during the acquisition of defensive behavior habits. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 31(2), 139-143.
- 124) Anokhin, K., & Sudakov, K. (2003). Genome of brain neurons in organization of systemic mechanisms of behavior. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 135(2), 107-113.
- 125) Anokhin, K. V., Mileusnic, R., Shamakina, I. Y., & Rose, S. P. (1991). Effects of early experience on c-fos gene expression in the chick forebrain. *Brain Res*, 544(1), 101-107. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90890-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90890-8)

- 126) Anokhin, K. V., & Rose, S. P. (1991). Learning-induced Increase of Immediate Early Gene Messenger RNA in the Chick Forebrain. *Eur J Neurosci*, 3(2), 162-167. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1991.tb00076.x>
- 127) Apanovich, V. V., Tishchenko, A. G., Arutyunova, K. R., & Alexandrov, Y. I. (2020). Strategies for solving analytical and holistic problems *Experimental Psychology (Russia)*, 13(4), 52-71.
- 128) Araki, C. M., & Hamassaki-Britto, D. E. (1998). Motion-sensitive neurons in the chick retina: a study using Fos immunohistochemistry. *Brain Res*, 794(2), 333-337. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00307-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00307-2)
- 129) Arduin, P. J., Frégnac, Y., Shulz, D. E., & Ego-Stengel, V. (2013). "Master" neurons induced by operant conditioning in rat motor cortex during a brain-machine interface task. *J Neurosci*, 33(19), 8308-8320. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2744-12.2013>
- 130) Arruda-Carvalho, M., Sakaguchi, M., Akers, K. G., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2011). Posttraining ablation of adult-generated neurons degrades previously acquired memories. *J Neurosci*, 31(42), 15113-15127. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3432-11.2011>
- 131) Attardo, A., Lu, J., Kawashima, T., Okuno, H., Fitzgerald, J. E., Bito, H., & Schnitzer, M. J. (2018). Long-Term Consolidation of Ensemble Neural Plasticity Patterns in Hippocampal Area CA1. *Cell Rep*, 25(3), 640-650.e642. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.064>
- 132) Badiani, A., Oates, M. M., Day, H. E., Watson, S. J., Akil, H., & Robinson, T. E. (1998). Amphetamine-induced behavior, dopamine release, and c-fos mRNA expression: modulation by environmental novelty. *J Neurosci*, 18(24), 10579-10593. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-24-10579.1998>
- 133) Baeg, E. H., Kim, Y. B., Kim, J., Ghim, J.-W., Kim, J. J., & Jung, M. W. (2007). Learning-induced enduring changes in functional connectivity among prefrontal cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(4), 909-918.

- 134) Bailey, C. H., & Kandel, E. R. (1993). Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*, 55, 397-426.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.002145>
- 135) Bakin, J. S., & Weinberger, N. M. (1990). Classical conditioning induces CS-specific receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig. *Brain Res*, 536(1-2), 271-286. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90035-a](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90035-a)
- 136) Balaguer-Ballester, E. (2017). Cortical Variability and Challenges for Modeling Approaches. *Front Syst Neurosci*, 11, 15.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00015>
- 137) Bar, M. (2009). Predictions: a universal principle in the operation of the human brain. In (Vol. 364, pp. 1181-1182): The Royal Society London.
- 138) Barnes, C. A., McNaughton, B. L., Mizumori, S. J., Leonard, B. W., & Lin, L.-H. (1990). Chapter Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. *Progress in brain research*, 83, 287-300.
- 139) Barrett, L. F., & Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature reviews neuroscience*, 16(7), 419-429.
- 140) Bartel, D. P., Sheng, M., Lau, L. F., & Greenberg, M. E. (1989). Growth factors and membrane depolarization activate distinct programs of early response gene expression: dissociation of fos and jun induction. *Genes Dev*, 3(3), 304-313.
<https://doi.org/10.1101/gad.3.3.304>
- 141) Barth, A. L., Gerkin, R. C., & Dean, K. L. (2004). Alteration of neuronal firing properties after in vivo experience in a FosGFP transgenic mouse. *Journal of Neuroscience*, 24(29), 6466-6475.
- 142) Bartlett, F. C. (1995). *Remembering: A study in experimental and social psychology*. Cambridge university press.
- 143) Bartsch, T., & Butler, C. (2013). Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol*, 9(2), 86-97. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.264>
- 144) Beck, C. H., & Fibiger, H. C. (1995). Conditioned fear-induced changes in behavior and in the expression of the immediate early gene c-fos: with and

without diazepam pretreatment. *J Neurosci*, 15(1 Pt 2), 709-720.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-01-00709.1995>

- 145) Bédécarrats, A., Chen, S., Pearce, K., Cai, D., & Glanzman, D. L. (2018). RNA from trained Aplysia can induce an epigenetic engram for long-term sensitization in untrained Aplysia. *eneuro*, 5(3).
- 146) Behrens, T. E. J., Muller, T. H., Whittington, J. C. R., Mark, S., Baram, A. B., Stachenfeld, K. L., & Kurth-Nelson, Z. (2018). What Is a Cognitive Map? Organizing Knowledge for Flexible Behavior. *Neuron*, 100(2), 490-509.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.002>
- 147) Bein, O., Reggev, N., & Maril, A. (2014). Prior knowledge influences on hippocampus and medial prefrontal cortex interactions in subsequent memory. *Neuropsychologia*, 64, 320-330.
- 148) Bennett, M. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Progress in neurobiology*, 60(2), 109-137.
- 149) Berman, D. E., & Dudai, Y. (2001). Memory extinction, learning anew, and learning the new: dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science*, 291(5512), 2417-2419.
- 150) Berridge, M. (1986). Second messenger dualism in neuromodulation and memory. *Nature*, 323(6086), 294-295. <https://doi.org/10.1038/323294a0>
- 151) Bertaina, V., & Destrade, C. (1995). Differential time courses of c-fos mRNA expression in hippocampal subfields following acquisition and recall testing in mice. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2(4), 269-275.
[https://doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)90018-7](https://doi.org/10.1016/0926-6410(95)90018-7)
- 152) Bertaina-Anglade, V., Tramu, G., & Destrade, C. (2000). 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*, 12(10), 3803-3812. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00258.x>
- 153) Bialy, M., Nikolaev, E., Beck, J., & Kaczmarek, L. (1992). Delayed c-fos expression in sensory cortex following sexual learning in male rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 14(4), 352-356. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90103-i](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90103-i)

- 154) Bibb, J. A., Mayford, M. R., Tsien, J. Z., & Alberini, C. M. (2010). Cognition enhancement strategies. *J Neurosci*, 30(45), 14987-14992. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4419-10.2010>
- 155) Black, I. B., Adler, J. E., Dreyfus, C. F., Friedman, W. F., LaGamma, E. F., & Roach, A. H. (1987). Biochemistry of information storage in the nervous system. *Science*, 236(4806), 1263-1268. <https://doi.org/10.1126/science.2884727>
- 156) Blalock, E. M., Chen, K. C., Sharrow, K., Herman, J. P., Porter, N. M., Foster, T. C., & Landfield, P. W. (2003). Gene microarrays in hippocampal aging: statistical profiling identifies novel processes correlated with cognitive impairment. *J Neurosci*, 23(9), 3807-3819. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-09-03807.2003>
- 157) Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39. <https://doi.org/10.1038/361031a0>
- 158) Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
- 159) Bohbot, V. D., & Corkin, S. (2007). Posterior parahippocampal place learning in H.M. *Hippocampus*, 17(9), 863-872. <https://doi.org/10.1002/hipo.20313>
- 160) Bonhoeffer, T., & Yuste, R. (2002). Spine motility. Phenomenology, mechanisms, and function. *Neuron*, 35(6), 1019-1027. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00906-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00906-6)
- 161) Bontempi, B., & Sharp, F. R. (1997). Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by mu opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area. *J Neurosci*, 17(21), 8596-8612. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-21-08596.1997>
- 162) Boyle, W. J., Lampert, M. A., Lipsick, J. S., & Baluda, M. A. (1984). Avian myeloblastosis virus and E26 virus oncogene products are nuclear proteins.

Proc Natl Acad Sci U S A, 81(14), 4265-4269.

<https://doi.org/10.1073/pnas.81.14.4265>

- 163) Bradford, C. M., & McCabe, B. J. (1994). Neuronal activity related to memory in the intermediate and medial part of the hyperstriatum ventrale of the chick brain. *Brain Res*, 640(1-2), 11-16. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91851-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91851-1)
- 164) Brembs, B. (2011). Spontaneous decisions and operant conditioning in fruit flies. *Behav Processes*, 87(1), 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2011.02.005>
- 165) Bressler, S. L., & Richter, C. G. (2015). Interareal oscillatory synchronization in top-down neocortical processing. *Current opinion in neurobiology*, 31, 62-66.
- 166) Brown, M. W., & Horn, G. (1994). Learning-related alterations in the visual responsiveness of neurons in a memory system of the chick brain. *Eur J Neurosci*, 6(9), 1479-1490. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1994.tb01009.x>
- 167) Burke, S. N., Chawla, M. K., Penner, M. R., Crowell, B. E., Worley, P. F., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (2005). Differential encoding of behavior and spatial context in deep and superficial layers of the neocortex. *Neuron*, 45(5), 667-674.
- 168) Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford university press.
- 169) Buzsáki, G. (1982). The “where is it?” reflex: Autoshaping the orienting response. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 37(3), 461-484.
- 170) Buzsáki, G. (2019). *The brain from inside out*. Oxford University Press.
- 171) Buzsáki, G., & Kandel, A. (1998). Somadendritic backpropagation of action potentials in cortical pyramidal cells of the awake rat. *J Neurophysiol*, 79(3), 1587-1591. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.3.1587>
- 172) Cahusac, P. M., Rolls, E. T., Miyashita, Y., & Niki, H. (1993). Modification of the responses of hippocampal neurons in the monkey during the learning of a conditional spatial response task. *Hippocampus*, 3(1), 29-42. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030104>

- 173) Calamandrei, G., & Keverne, E. B. (1994). Differential expression of Fos protein in the brain of female mice dependent on pup sensory cues and maternal experience. *Behav Neurosci*, 108(1), 113-120. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.108.1.113>
- 174) Cameron, H. A., Woolley, C. S., McEwen, B. S., & Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56(2), 337-344. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90335-d](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90335-d)
- 175) Campeau, S., Hayward, M. D., Hope, B. T., Rosen, J. B., Nestler, E. J., & Davis, M. (1991). Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear. *Brain Res*, 565(2), 349-352. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91669-r](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91669-r)
- 176) Canfield, J. V. (1990). The concept of function in biology. *Philosophical Topics*, 18(2), 29-53.
- 177) Cantu, R. C. (2001). Posttraumatic Retrograde and Anterograde Amnesia: Pathophysiology and Implications in Grading and Safe Return to Play. *J Athl Train*, 36(3), 244-248.
- 178) Carretta, D., Hervé-Minvielle, A., Bajo, V. M., Villa, A. E., & Rouiller, E. M. (1999). c-Fos expression in the auditory pathways related to the significance of acoustic signals in rats performing a sensory-motor task. *Brain Res*, 841(1-2), 170-183. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01840-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01840-5)
- 179) Carrive, P., Kehoe, E. J., Macrae, M., & Paxinos, G. (1997). Fos-like immunoreactivity in locus coeruleus after classical conditioning of the rabbit's nictitating membrane response. *Neurosci Lett*, 223(1), 33-36. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(97\)13395-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(97)13395-x)
- 180) Castro-Alamancos, M. A., Borrell, J., & García-Segura, L. M. (1992). Performance in an escape task induces fos-like immunoreactivity in a specific area of the motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 49(1), 157-162. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90083-e](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90083-e)

- 181) Caubet, J. F. (1989). c-fos proto-oncogene expression in the nervous system during mouse development. *Mol Cell Biol*, 9(5), 2269-2272.
<https://doi.org/10.1128/mcb.9.5.2269-2272.1989>
- 182) Cavallaro, S., D'Agata, V., Manickam, P., Dufour, F., & Alkon, D. L. (2002). Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(25), 16279-16284.
<https://doi.org/10.1073/pnas.242597199>
- 183) Cavallaro, S., Schreurs, B. G., Zhao, W., D'Agata, V., & Alkon, D. L. (2001). Gene expression profiles during long-term memory consolidation. *Eur J Neurosci*, 13(9), 1809-1815. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01543.x>
- 184) Chang, F. C., & Scott, T. R. (1984). Conditioned taste aversions modify neural responses in the rat nucleus tractus solitarius. *J Neurosci*, 4(7), 1850-1862.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-07-01850.1984>
- 185) Chang, J. Y., Sawyer, S. F., Lee, R. S., & Woodward, D. J. (1994). Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats. *J Neurosci*, 14(3 Pt 1), 1224-1244. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-03-01224.1994>
- 186) Changeux, J. P., Courrège, P., & Danchin, A. (1973). A theory of the epigenesis of neuronal networks by selective stabilization of synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 70(10), 2974-2978. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.10.2974>
- 187) Chavez, C. M., McGaugh, J. L., & Weinberger, N. M. (2013). Activation of the basolateral amygdala induces long-term enhancement of specific memory representations in the cerebral cortex. *Neurobiol Learn Mem*, 101, 8-18.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.12.013>
- 188) Chen, C., & Tonegawa, S. (1997). Molecular genetic analysis of synaptic plasticity, activity-dependent neural development, learning, and memory in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci*, 20, 157-184.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.20.1.157>
- 189) Cheng, M. F. (2013). Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front Neuroendocrinol*, 34(3), 167-178. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.05.001>

- 190) Cheng, S., & Frank, L. M. (2008). New experiences enhance coordinated neural activity in the hippocampus. *Neuron*, 57(2), 303-313.
- 191) Chorover, S. L., & Schiller, P. H. (1965). Retrograde amnesia. *Science*, 149(3691), 1521.
- 192) Chowdhury, A., & Caroni, P. (2018). Time units for learning involving maintenance of system-wide cFos expression in neuronal assemblies. *Nat Commun*, 9(1), 4122. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06516-3>
- 193) Churchland, M. M., Yu, B. M., Cunningham, J. P., Sugrue, L. P., Cohen, M. R., Corrado, G. S., Newsome, W. T., Clark, A. M., Hosseini, P., Scott, B. B., Bradley, D. C., Smith, M. A., Kohn, A., Movshon, J. A., Armstrong, K. M., Moore, T., Chang, S. W., Snyder, L. H., Lisberger, S. G., . . . Shenoy, K. V. (2010). Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon. *Nat Neurosci*, 13(3), 369-378. <https://doi.org/10.1038/nn.2501>
- 194) Churchland, M. M., Yu, B. M., Ryu, S. I., Santhanam, G., & Shenoy, K. V. (2006). Neural variability in premotor cortex provides a signature of motor preparation. *J Neurosci*, 26(14), 3697-3712. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3762-05.2006>
- 195) Clayton, D. F. (2000). The genomic action potential. *Neurobiology of learning and memory*, 74(3), 185-216.
- 196) Clayton, D. F. (2000). The genomic action potential. *Neurobiol Learn Mem*, 74(3), 185-216. <https://doi.org/10.1006/nlme.2000.3967>
- 197) Clopath, C., Bonhoeffer, T., Hübener, M., & Rose, T. (2017). Variance and invariance of neuronal long-term representations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1715), 20160161.
- 198) Cochran, B. H., Reffel, A. C., & Stiles, C. D. (1983). Molecular cloning of gene sequences regulated by platelet-derived growth factor. *Cell*, 33(3), 939-947. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90037-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90037-5)
- 199) Cochran, B. H., Zullo, J., Verma, I. M., & Stiles, C. D. (1984). Expression of the c-fos gene and of an fos-related gene is stimulated by platelet-derived

growth factor. *Science*, 226(4678), 1080-1082.

<https://doi.org/10.1126/science.6093261>

- 200) Coggeshall, R. E. (2005). Fos, nociception and the dorsal horn. *Progress in neurobiology*, 77(5), 299-352.
- 201) Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia*, 6(3), 255-265.
- 202) Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci*, 3(2), 153-160. <https://doi.org/10.1038/nrn726>
- 203) Curran, T., & Franza, B. R., Jr. (1988). Fos and Jun: the AP-1 connection. *Cell*, 55(3), 395-397. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90024-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90024-4)
- 204) Curran, T., Miller, A. D., Zokas, L., & Verma, I. M. (1984). Viral and cellular fos proteins: a comparative analysis. *Cell*, 36(2), 259-268. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90219-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90219-8)
- 205) Curran, T., & Morgan, J. I. (1985). Superinduction of c-fos by nerve growth factor in the presence of peripherally active benzodiazepines. *Science*, 229(4719), 1265-1268. <https://doi.org/10.1126/science.4035354>
- 206) Curran, T., & Morgan, J. I. (1986). Barium modulates c-fos expression and post-translational modification. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(22), 8521-8524. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8521>
- 207) Curran, T., & Morgan, J. I. (1987). Memories of fos. *Bioessays*, 7(6), 255-258. <https://doi.org/10.1002/bies.950070606>
- 208) Curran, T., Van Beveren, C., & Verma, I. M. (1985). Viral and cellular fos proteins are complexed with a 39,000-dalton cellular protein. *Mol Cell Biol*, 5(1), 167-172. <https://doi.org/10.1128/mcb.5.1.167-172.1985>
- 209) D'Agata, V., & Cavallaro, S. (2003). Hippocampal gene expression profiles in passive avoidance conditioning. *Eur J Neurosci*, 18(10), 2835-2841. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03025.x>
- 210) Da Costa, A. P., Broad, K. D., & Kendrick, K. M. (1997). Olfactory memory and maternal behaviour-induced changes in c-fos and zif/268 mRNA

expression in the sheep brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 46(1-2), 63-76.

[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(96\)00272-0](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(96)00272-0)

- 211) Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264(5162), 1102-1105.
<https://doi.org/10.1126/science.8178168>
- 212) Davis, H. P., & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, 96(3), 518-559.
- 213) Davis, S., Bozon, B., & Laroche, S. (2003). How necessary is the activation of the immediate early gene zif268 in synaptic plasticity and learning? *Behav Brain Res*, 142(1-2), 17-30. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(02\)00421-7](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00421-7)
- 214) Day, N. F., & Nick, T. A. (2013). Rhythmic cortical neurons increase their oscillations and sculpt basal ganglia signaling during motor learning. *Dev Neurobiol*, 73(10), 754-768. <https://doi.org/10.1002/dneu.22098>
- 215) Dayer, A. G., Ford, A. A., Cleaver, K. M., Yassaee, M., & Cameron, H. A. (2003). Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 460(4), 563-572. <https://doi.org/10.1002/cne.10675>
- 216) Debiec, J., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 36(3), 527-538.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01001-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01001-2)
- 217) DeFelipe, J. (2002). Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends in neurosciences*, 25(9), 481-484.
- 218) Demmer, J., Dragunow, M., Lawlor, P. A., Mason, S. E., Leah, J. D., Abraham, W. C., & Tate, W. P. (1993). Differential expression of immediate early genes after hippocampal long-term potentiation in awake rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 17(3-4), 279-286. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(93\)90012-e](https://doi.org/10.1016/0169-328x(93)90012-e)
- 219) Deng, W., Saxe, M. D., Gallina, I. S., & Gage, F. H. (2009). Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and

memory in the brain. *J Neurosci*, 29(43), 13532-13542.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3362-09.2009>

- 220) Ding, Y., Zhang, Y., Zhou, W., Ling, Z., Huang, J., Hong, B., & Wang, X. (2019). Neural Correlates of Music Listening and Recall in the Human Brain. *J Neurosci*, 39(41), 8112-8123. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1468-18.2019>
- 221) Distel, R. J., Ro, H. S., Rosen, B. S., Groves, D. L., & Spiegelman, B. M. (1987). Nucleoprotein complexes that regulate gene expression in adipocyte differentiation: direct participation of c-fos. *Cell*, 49(6), 835-844. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90621-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90621-0)
- 222) Dossani, R. H., Missios, S., & Nanda, A. (2015). 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*, 84(4), 1127-1135. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.04.031>
- 223) Douglas, R. M., Dragunow, M., & Robertson, H. A. (1988). High-frequency discharge of dentate granule cells, but not long-term potentiation, induces c-fos protein. *Brain Res*, 464(3), 259-262. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(88\)90033-2](https://doi.org/10.1016/0169-328x(88)90033-2)
- 224) Dragunow, M., Abraham, W. C., Goulding, M., Mason, S. E., Robertson, H. A., & Faull, R. L. (1989). Long-term potentiation and the induction of c-fos mRNA and proteins in the dentate gyrus of unanesthetized rats. *Neurosci Lett*, 101(3), 274-280. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90545-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90545-4)
- 225) Dragunow, M., de Castro, D., & Faull, R. L. (1990). Induction of Fos in glia-like cells after focal brain injury but not during wallerian degeneration. *Brain Res*, 527(1), 41-54. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91058-o](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91058-o)
- 226) Dragunow, M., & Faull, R. L. (1990). MK801 induces c-fos protein in thalamic and neocortical neurons of rat brain. *Neurosci Lett*, 113(2), 144-150. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90294-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90294-j)
- 227) Dragunow, M., & Robertson, H. A. (1987). Kindling stimulation induces c-fos protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus. *Nature*, 329(6138), 441-442. <https://doi.org/10.1038/329441a0>

- 228) Dragunow, M., & Robertson, H. A. (1988a). Brain injury induces c-fos protein(s) in nerve and glial-like cells in adult mammalian brain. *Brain Res*, 455(2), 295-299. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90088-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90088-1)
- 229) Dragunow, M., & Robertson, H. A. (1988b). Localization and induction of c-fos protein-like immunoreactive material in the nuclei of adult mammalian neurons. *Brain Res*, 440(2), 252-260. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90993-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90993-6)
- 230) Dudai, Y. (2004). *Memory from A to Z: Keywords, concepts, and beyond*. Oxford university press.
- 231) Dudai, Y. (2012). The restless engram: consolidations never end. *Annual review of neuroscience*, 35(1), 227-247.
- 232) Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, 88(1), 20-32.
- 233) Eccles, J. C. (1977). An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex. *Brain Res*, 127(2), 327-352. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90550-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90550-9)
- 234) Edeline, J. M., Pham, P., & Weinberger, N. M. (1993). Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behav Neurosci*, 107(4), 539-551. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.107.4.539>
- 235) Edelman, G. M. (1978). Group selection and phasic re-entrant signalling: a theory of higher brain function. *The mindful brain*, 55-100.
- 236) Egyhazi, E., & Hyden, H. (1961). Experimentally induced changes in the base composition of the ribonucleic acids of isolated nerve cells and their oligodendroglial cells. *J Biophys Biochem Cytol*, 10(3), 403-410. <https://doi.org/10.1083/jcb.10.3.403>
- 237) Ehret, G., & Fischer, R. (1991). Neuronal activity and tonotopy in the auditory system visualized by c-fos gene expression. *Brain Res*, 567(2), 350-354. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90819-h](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90819-h)

- 238) Eichenbaum, H., & Fortin, N. J. (2009). The neurobiology of memory based predictions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1521), 1183-1191.
- 239) Eilam, D., & Golani, I. (1989). Home base behavior of rats (*Rattus norvegicus*) exploring a novel environment. *Behav Brain Res*, 34(3), 199-211. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(89\)80102-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(89)80102-0)
- 240) Eisenberg, M., & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears don't die. *Eur J Neurosci*, 20(12), 3397-3403. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03818.x>
- 241) Emes, R. D., & Grant, S. G. (2012). Evolution of synapse complexity and diversity. *Annu Rev Neurosci*, 35, 111-131. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150433>
- 242) Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res*, 31(1), 47-59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x)
- 243) Ennaceur, A., Michalikova, S., Bradford, A., & Ahmed, S. (2005). Detailed analysis of the behavior of Lister and Wistar rats in anxiety, object recognition and object location tasks. *Behav Brain Res*, 159(2), 247-266. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.006>
- 244) Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4(11), 1313-1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- 245) Eschenko, O., & Mizumori, S. J. (2007). Memory influences on hippocampal and striatal neural codes: effects of a shift between task rules. *Neurobiol Learn Mem*, 87(4), 495-509. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.09.008>
- 246) Esser, K. H., Condon, C. J., Suga, N., & Kanwal, J. S. (1997). Syntax processing by auditory cortical neurons in the FM-FM area of the mustached bat *Pteronotus parnellii*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(25), 14019-14024. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.14019>

- 247) Favorov, O., & Whitsel, B. L. (1988). Spatial organization of the peripheral input to area 1 cell columns. I. The detection of 'segregates'. *Brain Research Reviews*, 13(1), 25-42.
- 248) Fernandez-Fewell, G. D., & Meredith, M. (1994). 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*, 14(6), 3643-3654. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-06-03643.1994>
- 249) Filipkowski, R. K., Rydz, M., Berdel, B., Morys, J., & Kaczmarek, L. (2000). Tactile experience induces c-fos expression in rat barrel cortex. *Learn Mem*, 7(2), 116-122. <https://doi.org/10.1101/lm.7.2.116>
- 250) Finger, S. (2001). *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*. Oxford University Press, USA.
- 251) Flexner, J. B., Flexner, L. B., & Stellar, E. (1963). Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. *Science*, 141(3575), 57-59. <https://doi.org/10.1126/science.141.3575.57>
- 252) Flexner, J. B., Flexner, L. B., Stellar, E., De La Haba, G., & Roberts, R. B. (1962). Inhibition of protein synthesis in brain and learning and memory following puromycin. *J Neurochem*, 9, 595-605. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1962.tb04216.x>
- 253) Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8(9), 700-711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- 254) Frank, L. M., Stanley, G. B., & Brown, E. N. (2004). Hippocampal plasticity across multiple days of exposure to novel environments. *J Neurosci*, 24(35), 7681-7689. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1958-04.2004>
- 255) Frankland, P. W., Köhler, S., & Josselyn, S. A. (2013). Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends Neurosci*, 36(9), 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.002>

- 256) Franza, B. R., Jr., Rauscher, F. J., 3rd, Josephs, S. F., & Curran, T. (1988). The Fos complex and Fos-related antigens recognize sequence elements that contain AP-1 binding sites. *Science*, 239(4844), 1150-1153.
<https://doi.org/10.1126/science.2964084>
- 257) Fregnac, Y., Shulz, D., Thorpe, S., & Bienenstock, E. (1992). Cellular analogs of visual cortical epigenesis. I. Plasticity of orientation selectivity. *Journal of Neuroscience*, 12(4), 1280-1300.
- 258) Fried, I., Mukamel, R., & Kreiman, G. (2011). Internally generated preactivation of single neurons in human medial frontal cortex predicts volition. *Neuron*, 69(3), 548-562.
- 259) Gandolfo, F., Li, C., Benda, B. J., Schioppa, C. P., & Bizzi, E. (2000). Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(5), 2259-2263.
<https://doi.org/10.1073/pnas.040567097>
- 260) Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*, 23(27), 9240-9245.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-27-09240.2003>
- 261) Gavrilov, V., Grinchenko, Y. V., & Alexandrov, Y. I. (1998). 334 Behaviorally specialized limbic cortex neurons in rats and rabbits: comparative study. *International Journal of Psychophysiology*, 1(30), 130.
- 262) Gazzaniga, M. S. (2015). *Tales from both sides of the brain: A life in neuroscience*. Ecco/HarperCollins Publishers.
- 263) Gelbard-Sagiv, H., Mukamel, R., Harel, M., Malach, R., & Fried, I. (2008). Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science*, 322(5898), 96-101. <https://doi.org/10.1126/science.1164685>
- 264) Goelet, P., Castellucci, V. F., Schacher, S., & Kandel, E. R. (1986). The long and the short of long-term memory--a molecular framework. *Nature*, 322(6078), 419-422. <https://doi.org/10.1038/322419a0>
- 265) Gökçek-Saraç, Ç., Karakurt, S., Adalı, O., & Jakubowska-Doğru, E. (2012). Correlation between hippocampal levels of neural, epithelial and

inducible NOS and spatial learning skills in rats. *Behavioural brain research*, 235(2), 326-333.

- 266) Gomez-Climent, M. A., Guirado, R., Varea, E., & Nàcher, J. (2010). "Arrested development". Immature, but not recently generated, neurons in the adult brain. *Arch Ital Biol*, 148(2), 159-172.
- 267) Goodale, M. A., Milner, A. D., Jakobson, L. S., & Carey, D. P. (1991). A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature*, 349(6305), 154-156. <https://doi.org/10.1038/349154a0>
- 268) Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., & Shors, T. J. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*, 2(3), 260-265. <https://doi.org/10.1038/6365>
- 269) Gradari, S., Pérez-Domper, P., Butler, R. G., Martínez-Cué, C., de Polavieja, G. G., & Trejo, J. L. (2016). The relationship between behavior acquisition and persistence abilities: Involvement of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*, 26(7), 857-874.
- 270) Graybiel, A. M., Moratalla, R., & Robertson, H. A. (1990). Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(17), 6912-6916. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.17.6912>
- 271) Greenberg, M. E., Greene, L. A., & Ziff, E. B. (1985). Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells. *J Biol Chem*, 260(26), 14101-14110.
- 272) Greenberg, M. E., & Ziff, E. B. (1984). Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene. *Nature*, 311(5985), 433-438. <https://doi.org/10.1038/311433a0>
- 273) Greenberg, M. E., Ziff, E. B., & Greene, L. A. (1986). Stimulation of neuronal acetylcholine receptors induces rapid gene transcription. *Science*, 234(4772), 80-83. <https://doi.org/10.1126/science.3749894>

- 274) Greving, S., & Richter, T. (2018). Examining the testing effect in university teaching: Retrievability and question format matter. *Frontiers in psychology*, 9, 2412.
- 275) Greving, S., & Richter, T. (2018). Examining the Testing Effect in University Teaching: Retrievability and Question Format Matter. *Front Psychol*, 9, 2412. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02412>
- 276) Grimm, R., Schicknick, H., Riede, I., Gundelfinger, E. D., Herdegen, T., Zuschratter, W., & Tischmeyer, W. (1997). Suppression of c-fos induction in rat brain impairs retention of a brightness discrimination reaction. *Learn Mem*, 3(5), 402-413. <https://doi.org/10.1101/lm.3.5.402>
- 277) Grimm, R., & Tischmeyer, W. (1997). Complex patterns of immediate early gene induction in rat brain following brightness discrimination training and pseudotraining. *Behav Brain Res*, 84(1-2), 109-116. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)83330-x](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)83330-x)
- 278) Gu, Y., Arruda-Carvalho, M., Wang, J., Janoschka, S. R., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., & Ge, S. (2012). Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nat Neurosci*, 15(12), 1700-1706. <https://doi.org/10.1038/nn.3260>
- 279) Gubits, R. M., Smith, T. M., Fairhurst, J. L., & Yu, H. (1989). Adrenergic receptors mediate changes in c-fos mRNA levels in brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 6(1), 39-45. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(89\)90026-0](https://doi.org/10.1016/0169-328x(89)90026-0)
- 280) Guthrie, K. M., Anderson, A. J., Leon, M., & Gall, C. (1993). Odor-induced increases in c-fos mRNA expression reveal an anatomical "unit" for odor processing in olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(8), 3329-3333. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3329>
- 281) Guzowski, J. F., McNaughton, B. L., Barnes, C. A., & Worley, P. F. (1999). Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *Nat Neurosci*, 2(12), 1120-1124. <https://doi.org/10.1038/16046>

- 282) Guzowski, J. F., Miyashita, T., Chawla, M. K., Sanderson, J., Maes, L. I., Houston, F. P., Lipa, P., McNaughton, B. L., Worley, P. F., & Barnes, C. A. (2006). Recent behavioral history modifies coupling between cell activity and Arc gene transcription in hippocampal CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(4), 1077-1082. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505519103>
- 283) Guzowski, J. F., Setlow, B., Wagner, E. K., & McGaugh, J. L. (2001). Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes Arc, c-fos, and zif268. *J Neurosci*, 21(14), 5089-5098. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-14-05089.2001>
- 284) Halazonetis, T. D., Georgopoulos, K., Greenberg, M. E., & Leder, P. (1988). c-Jun dimerizes with itself and with c-Fos, forming complexes of different DNA binding affinities. *Cell*, 55(5), 917-924. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90147-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90147-x)
- 285) Hampson, R. E., Simeral, J. D., & Deadwyler, S. A. (1999). Distribution of spatial and nonspatial information in dorsal hippocampus. *Nature*, 402(6762), 610-614.
- 286) 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. (2007). Neuronal competition and selection during memory formation. *Science*, 316(5823), 457-460.
- 287) Handa, R. J., Nunley, K. M., & Bollnow, M. R. (1993). Induction of c-fos mRNA in the brain and anterior pituitary gland by a novel environment. *Neuroreport*, 4(9), 1079-1082.
- 288) Hasselmo, M. E., Rolls, E. T., & Baylis, G. C. (1989). The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey. *Behav Brain Res*, 32(3), 203-218. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(89\)80054-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(89)80054-3)
- 289) Hebb, D. O. (1947). The effects of early experience on problem-solving at maturity. *American Psychologist*, 2, 306-307.

- 290) Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Psychological Theory*. Wiley New York.
- 291) Heitmann, S., Grund, A., Berthold, K., Fries, S., & Roelle, J. (2018). Testing is more desirable when it is adaptive and still desirable when compared to note-taking. *Frontiers in psychology*, 9, 2596.
- 292) Henze, D. A., Borhegyi, Z., Csicsvari, J., Mamiya, A., Harris, K. D., & Buzsaki, G. (2000). Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo. *Journal of neurophysiology*, 84(1), 390-400.
- 293) Hernick, M. (2015). Test-enhanced learning in an immunology and infectious disease medicinal chemistry/pharmacology course. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 79(7), 97.
- 294) Herrera, D. G., Figueiredo, B. F., & Cuello, A. C. (1993). Differential regulation of c-fos expression after cortical brain injury during development. *Brain Res Dev Brain Res*, 76(1), 79-85. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(93\)90125-t](https://doi.org/10.1016/0165-3806(93)90125-t)
- 295) Herry, C., Ciocchi, S., Senn, V., Demmou, L., Müller, C., & Lüthi, A. (2008). Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*, 454(7204), 600-606. <https://doi.org/10.1038/nature07166>
- 296) Hess, U. S., Lynch, G., & Gall, C. M. (1995a). Changes in c-fos mRNA expression in rat brain during odor discrimination learning: differential involvement of hippocampal subfields CA1 and CA3. *J Neurosci*, 15(7 Pt 1), 4786-4795. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-07-04786.1995>
- 297) Hess, U. S., Lynch, G., & Gall, C. M. (1995b). 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*, 15(12), 7796-7809. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-12-07796.1995>
- 298) Heurteaux, C., Messier, C., Destrade, C., & Lazdunski, M. (1993). Memory processing and apamin induce immediate early gene expression in mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 18(1-2), 17-22. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(93\)90169-p](https://doi.org/10.1016/0169-328x(93)90169-p)

- 299) Hoffman, G. E., Lee, W.-S., Smith, M. S., Abbud, R., Roberts, M. M., Robinson, A. G., & Verbalis, J. G. (1993). c-Fos and Fos-related antigens as markers for neuronal activity: perspectives from neuroendocrine systems. *NIDA research monograph*, 125, 117-117.
- 300) Hoffman, K. L., & McNaughton, B. L. (2002). Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science*, 297(5589), 2070-2073.
- 301) Hong, S. J., Li, H., Becker, K. G., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2004). Identification and analysis of plasticity-induced late-response genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(7), 2145-2150.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0305170101>
- 302) Horn, G., Nicol, A. U., & Brown, M. W. (2001). Tracking memory's trace. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(9), 5282-5287.
<https://doi.org/10.1073/pnas.091094798>
- 303) Houpt, T. A., Philopena, J. M., Wessel, T. C., Joh, T. H., & Smith, G. P. (1994). Increased c-fos expression in nucleus of the solitary tract correlated with conditioned taste aversion to sucrose in rats. *Neurosci Lett*, 172(1-2), 1-5.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90648-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90648-3)
- 304) Hüfner, K., Binetti, C., Hamilton, D. A., Stephan, T., Flanagan, V. L., Linn, J., Labudda, K., Markowitsch, H., Glasauer, S., Jahn, K., Strupp, M., & Brandt, T. (2011). Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. *Hippocampus*, 21(8), 855-865.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20801>
- 305) Hughes, P., Beilharz, E., Gluckman, P., & Dragunow, M. (1993). Brain-derived neurotrophic factor is induced as an immediate early gene following N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neuroscience*, 57(2), 319-328.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90065-n](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90065-n)
- 306) Hunt, S. P., Pini, A., & Evan, G. (1987). Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*, 328(6131), 632-634.
<https://doi.org/10.1038/328632a0>

- 307) Hunt, S. P., Pini, A., & Evan, G. (1987). Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*, 328(6131), 632-634.
- 308) Hyden, H., & Egyhazi, E. (1962). Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 48(8), 1366-1373. <https://doi.org/10.1073/pnas.48.8.1366>
- 309) Hydén, H., & Egyházi, E. (1963). GLIAL RNA CHANGES DURING A LEARNING EXPERIMENT IN RATS. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 49(5), 618-624. <https://doi.org/10.1073/pnas.49.5.618>
- 310) Hyden, H., & Lange, P. W. (1969). Protein synthesis during learning. *Science*, 164(3876), 200-201.
- 311) Irwin, K. B., Craig, A. D., Bracha, V., & Bloedel, J. R. (1992). Distribution of c-fos expression in brainstem neurons associated with conditioning and pseudo-conditioning of the rabbit nictitating membrane reflex. *Neurosci Lett*, 148(1-2), 71-75. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90807-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90807-j)
- 312) Jacklin, D. L., Cloke, J. M., Potvin, A., Garrett, I., & Winters, B. D. (2016). The Dynamic Multisensory Engram: Neural Circuitry Underlying Crossmodal Object Recognition in Rats Changes with the Nature of Object Experience. *J Neurosci*, 36(4), 1273-1289. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3043-15.2016>
- 313) Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- 314) Jasmin, L., Gogas, K. R., Ahlgren, S. C., Levine, J. D., & Basbaum, A. I. (1994). Walking evokes a distinctive pattern of Fos-like immunoreactivity in the caudal brainstem and spinal cord of the rat. *Neuroscience*, 58(2), 275-286. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90034-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90034-5)
- 315) Jeanne, J. M., Sharpee, T. O., & Gentner, T. Q. (2013). Associative learning enhances population coding by inverting interneuronal correlation patterns. *Neuron*, 78(2), 352-363. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.023>
- 316) Jerne, N. K. (1967). Antibodies and learning: Selection versus instruction.

- 317) Jessberger, S., & Kempermann, G. (2003). Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. *Eur J Neurosci*, 18(10), 2707-2712. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.02986.x>
- 318) Ji, D., & Wilson, M. A. (2008). Firing rate dynamics in the hippocampus induced by trajectory learning. *Journal of Neuroscience*, 28(18), 4679-4689.
- 319) Jimenez, J. C., Berry, J. E., Lim, S. C., Ong, S. K., Kheirbek, M. A., & Hen, R. (2020). Contextual fear memory retrieval by correlated ensembles of ventral CA1 neurons. *Nature communications*, 11(1), 1-11.
- 320) Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V., & Graybiel, A. M. (1999). Building neural representations of habits. *Science*, 286(5445), 1745-1749. <https://doi.org/10.1126/science.286.5445.1745>
- 321) Johnson, R. S., Spiegelman, B. M., & Papaioannou, V. (1992). Pleiotropic effects of a null mutation in the c-fos proto-oncogene. *Cell*, 71(4), 577-586. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90592-z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90592-z)
- 322) Jørgensen, M. B., Deckert, J., Wright, D. C., & Gehlert, D. R. (1989). Delayed c-fos proto-oncogene expression in the rat hippocampus induced by transient global cerebral ischemia: an in situ hybridization study. *Brain Res*, 484(1-2), 393-398. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90388-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90388-0)
- 323) Josselyn, S. A., Kohler, S., & Frankland, P. W. (2015). Finding the engram. *Nat Rev Neurosci*, 16(9), 521-534. <https://doi.org/10.1038/nrn4000>
- 324) Kaczmarek, L., & Kamińska, B. (1989). Molecular biology of cell activation. *Exp Cell Res*, 183(1), 24-35. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(89\)90415-1](https://doi.org/10.1016/0014-4827(89)90415-1)
- 325) Kaczmarek, L., & Nikołajew, E. (1990). c-fos protooncogene expression and neuronal plasticity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 50(4-5), 173-179.
- 326) Kaczmarek, L., Siedlecki, J. A., & Danysz, W. (1988). Proto-oncogene c-fos induction in rat hippocampus. *Brain Res*, 427(2), 183-186. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(88\)90064-2](https://doi.org/10.1016/0169-328x(88)90064-2)

- 327) Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294(5544), 1030-1038.
<https://doi.org/10.1126/science.1067020>
- 328) Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163-186.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- 329) Kandiel, A., Chen, S., & Hillman, D. E. (1999). c-fos gene expression parallels auditory adaptation in the adult rat. *Brain Res*, 839(2), 292-297.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01735-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01735-7)
- 330) Karlsson, M. P., & Frank, L. M. (2008). Network dynamics underlying the formation of sparse, informative representations in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 28(52), 14271-14281.
- 331) Karlsson, M. P., Tervo, D. G., & Karpova, A. Y. (2012). Network resets in medial prefrontal cortex mark the onset of behavioral uncertainty. *Science*, 338(6103), 135-139.
- 332) Karpicke, J. D., & Aue, W. R. (2015). The testing effect is alive and well with complex materials. *Educational Psychology Review*, 27, 317-326.
- 333) Karpicke, J. D., Blunt, J. R., & Smith, M. A. (2016). Retrieval-based learning: Positive effects of retrieval practice in elementary school children. *Frontiers in psychology*, 7, 350.
- 334) Karunakaran, S., Chowdhury, A., Donato, F., Quairiaux, C., Michel, C. M., & Caroni, P. (2016). PV plasticity sustained through D1/5 dopamine signaling required for long-term memory consolidation. *Nature neuroscience*, 19(3), 454-464.
- 335) Kasik, J. W., Wan, Y. J., & Ozato, K. (1987). A burst of c-fos gene expression in the mouse occurs at birth. *Mol Cell Biol*, 7(9), 3349-3352.
<https://doi.org/10.1128/mcb.7.9.3349-3352.1987>
- 336) Kelly, K., Cochran, B. H., Stiles, C. D., & Leder, P. (1983). Cell-specific regulation of the c-myc gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived

- growth factor. *Cell*, 35(3 Pt 2), 603-610. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90092-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90092-2)
- 337) Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. (1997). More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386(6624), 493-495. <https://doi.org/10.1038/386493a0>
- 338) Kendrick, K. M., Lévy, F., & Keverne, E. B. (1992). Changes in the sensory processing of olfactory signals induced by birth in sheep. *Science*, 256(5058), 833-836. <https://doi.org/10.1126/science.1589766>
- 339) Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., Shapiro, M., & Muller, R. V. (1998). Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science*, 280(5372), 2121-2126.
- 340) Kerr, J. E., Beck, S. G., & Handa, R. J. (1996). Androgens selectively modulate C-fos messenger RNA induction in the rat hippocampus following novelty. *Neuroscience*, 74(3), 757-766. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00219-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00219-9)
- 341) Kimpo, R. R., & Doupe, A. J. (1997). FOS is induced by singing in distinct neuronal populations in a motor network. *Neuron*, 18(2), 315-325. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80271-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80271-8)
- 342) Kirazov, E., Kirazov, L., Bigl, V., & Schliebs, R. (2001). 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*, 19(3), 287-296. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(01\)00012-0](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(01)00012-0)
- 343) Kleim, J. A., Lussnig, E., Schwarz, E. R., Comery, T. A., & Greenough, W. T. (1996). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci*, 16(14), 4529-4535. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-14-04529.1996>
- 344) Klein, S. B. (2013). The complex act of projecting oneself into the future. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(1), 63-79.

- 345) Kliegl, O., Abel, M., & Bäuml, K.-H. T. (2018). A (preliminary) recipe for obtaining a testing effect in preschool children: Two critical ingredients. *Frontiers in psychology*, 9, 1446.
- 346) Knierim, J. J., & Neunuebel, J. P. (2016). Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiol Learn Mem*, 129, 38-49.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.10.008>
- 347) Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1), 677-695.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.002>
- 348) Kobatake, E., Wang, G., & Tanaka, K. (1998). Effects of shape-discrimination training on the selectivity of inferotemporal cells in adult monkeys. *J Neurophysiol*, 80(1), 324-330.
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.324>
- 349) Kouzarides, T., & Ziff, E. (1988). The role of the leucine zipper in the fos-jun interaction. *Nature*, 336(6200), 646-651. <https://doi.org/10.1038/336646a0>
- 350) Kovács, K. J. (2008). Measurement of immediate-early gene activation-c-fos and beyond. *Journal of neuroendocrinology*, 20(6), 665-672.
- 351) Kruijer, W., Cooper, J. A., Hunter, T., & Verma, I. M. (1984). Platelet-derived growth factor induces rapid but transient expression of the c-fos gene and protein. *Nature*, 312(5996), 711-716. <https://doi.org/10.1038/312711a0>
- 352) Kruijer, W., Schubert, D., & Verma, I. M. (1985). Induction of the proto-oncogene fos by nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82(21), 7330-7334. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.21.7330>
- 353) Labiner, D. M., Butler, L. S., Cao, Z., Hosford, D. A., Shin, C., & McNamara, J. O. (1993). Induction of c-fos mRNA by kindled seizures: complex relationship with neuronal burst firing. *J Neurosci*, 13(2), 744-751.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-02-00744.1993>

- 354) Labiner, D. M., Butler, L. S., Cao, Z., Hosford, D. A., Shin, C., & McNamara, J. O. (1993). Induction of c-fos mRNA by kindled seizures: complex relationship with neuronal burst firing. *Journal of Neuroscience*, 13(2), 744-751.
- 355) Ladenbauer, J., Augustin, M., & Obermayer, K. (2014). How adaptation currents change threshold, gain, and variability of neuronal spiking. *J Neurophysiol*, 111(5), 939-953. <https://doi.org/10.1152/jn.00586.2013>
- 356) Lai, C. S., Franke, T. F., & Gan, W. B. (2012). Opposite effects of fear conditioning and extinction on dendritic spine remodelling. *Nature*, 483(7387), 87-91. <https://doi.org/10.1038/nature10792>
- 357) Lamprecht, R., & Dudai, Y. (1996). Transient expression of c-Fos in rat amygdala during training is required for encoding conditioned taste aversion memory. *Learn Mem*, 3(1), 31-41. <https://doi.org/10.1101/lm.3.1.31>
- 358) Lanahan, A., & Worley, P. (1998). Immediate-early genes and synaptic function. *Neurobiol Learn Mem*, 70(1-2), 37-43. <https://doi.org/10.1006/nlme.1998.3836>
- 359) Lankford, C. K., Laird, J. G., Inamdar, S. M., & Baker, S. A. (2020). A comparison of the primary sensory neurons used in olfaction and vision. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 595523.
- 360) Lashley, K. S. (1931). Mass action in cerebral function. *Science*, 73(1888), 245-254.
- 361) Lau, J. M., Rashid, A. J., Jacob, A. D., Frankland, P. W., Schacter, D. L., & Josselyn, S. A. (2020). The role of neuronal excitability, allocation to an engram and memory linking in the behavioral generation of a false memory in mice. *Neurobiology of learning and memory*, 174, 107284.
- 362) Lau, L. F., & Nathans, D. (1985). Identification of a set of genes expressed during the G0/G1 transition of cultured mouse cells. *Embo j*, 4(12), 3145-3151. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1985.tb04057.x>
- 363) Lau, L. F., & Nathans, D. (1987). Expression of a set of growth-related immediate early genes in BALB/c 3T3 cells: coordinate regulation with c-fos or

c-myc. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(5), 1182-1186.

<https://doi.org/10.1073/pnas.84.5.1182>

- 364) Lehner, M., Taracha, E., Skórzewska, A., Turzyńska, D., Sobolewska, A., Maciejak, P., Szyndler, J., Hamed, A., Bidziński, A., & Wisłowska-Stanek, A. (2008). Expression of c-Fos and CRF in the brains of rats differing in the strength of a fear response. *Behavioural brain research*, 188(1), 154-167.
- 365) Lehner, M., Wisłowska-Stanek, A., Taracha, E., Maciejak, P., Szyndler, J., Skórzewska, A., Turzyńska, D., Sobolewska, A., Hamed, A., & Bidziński, A. (2009). The expression of c-Fos and colocalisation of c-Fos and glucocorticoid receptors in brain structures of low and high anxiety rats subjected to extinction trials and re-learning of a conditioned fear response. *Neurobiology of learning and memory*, 92(4), 535-543.
- 366) Lein, E. S., Hawrylycz, M. J., Ao, N., Ayres, M., Bensinger, A., Bernard, A., Boe, A. F., Boguski, M. S., Brockway, K. S., Byrnes, E. J., Chen, L., Chen, L., Chen, T. M., Chin, M. C., Chong, J., Crook, B. E., Czaplinska, A., Dang, C. N., Datta, S., . . . Jones, A. R. (2007). Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature*, 445(7124), 168-176.
<https://doi.org/10.1038/nature05453>
- 367) Lemaire, V., Koehl, M., Le Moal, M., & Abrous, D. N. (2000). Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20), 11032-11037.
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.20.11032>
- 368) Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological bulletin*, 86(5), 1054.
- 369) Libet, B., Wright Jr, E. W., & Gleason, C. A. (1983). Preparation-or intention-to-act, in relation to pre-event potentials recorded at the vertex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 56(4), 367-372.
- 370) Livneh, Y., Adam, Y., & Mizrahi, A. (2014). Odor processing by adult-born neurons. *Neuron*, 81(5), 1097-1110.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.007>

- 371) Loftus, E. F., & Pickrell, J. E. (1995). The formation of false memories. In (Vol. 25, pp. 720-725): SLACK Incorporated Thorofare, NJ.
- 372) Lonstein, J. S., Simmons, D. A., Swann, J. M., & Stern, J. M. (1998). Forebrain expression of c-fos due to active maternal behaviour in lactating rats. *Neuroscience*, 82(1), 267-281. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00283-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00283-2)
- 373) Lu, B., Ma, Z., Cheng, F., Zhao, Y., Zhang, X., Mao, H., Shen, X., & Liu, S. (2014). Effects of electroacupuncture on ethanol-induced impairments of spatial learning and memory and Fos expression in the hippocampus in rats. *Neurosci Lett*, 576, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.002>
- 374) Luckman, S. M., Dyball, R., & Leng, G. (1994). Induction of c-fos expression in hypothalamic magnocellular neurons requires synaptic activation and not simply increased spike activity. *Journal of Neuroscience*, 14(8), 4825-4830.
- 375) Mack, K. J., & Mack, P. A. (1992). Induction of transcription factors in somatosensory cortex after tactile stimulation. *Brain Res Mol Brain Res*, 12(1-3), 141-147. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90077-o](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90077-o)
- 376) Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(8), 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- 377) Maltsev, A., Roshchin, M., Bezprozvanny, I., Smirnov, I., Vlasova, O., Balaban, P., & Borodina, A. (2023). Bidirectional regulation by “star forces”: Ionotropic astrocyte's optical stimulation suppresses synaptic plasticity, metabotropic one strikes back. *Hippocampus*, 33(1), 18-36.
- 378) Margoliash, D. (1983). Acoustic parameters underlying the responses of song-specific neurons in the white-crowned sparrow. *J Neurosci*, 3(5), 1039-1057. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.03-05-01039.1983>
- 379) Margoliash, D. (1986). Preference for autogenous song by auditory neurons in a song system nucleus of the white-crowned sparrow. *J Neurosci*, 6(6), 1643-1661. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.06-06-01643.1986>

- 380) Margolis, D. J., Lütcke, H., Schulz, K., Haiss, F., Weber, B., Kügler, S., Hasan, M. T., & Helmchen, F. (2012). Reorganization of cortical population activity imaged throughout long-term sensory deprivation. *Nat Neurosci*, 15(11), 1539-1546. <https://doi.org/10.1038/nn.3240>
- 381) Martin, S., & Morris, R. (2002). New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, 12(5), 609-636.
- 382) Mason, R. J., & Rose, S. P. (1987). Lasting changes in spontaneous multi-unit activity in the chick brain following passive avoidance training. *Neuroscience*, 21(3), 931-941. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90048-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90048-0)
- 383) Mason, R. J., & Rose, S. P. (1988). Passive avoidance learning produces focal elevation of bursting activity in the chick brain: amnesia abolishes the increase. *Behav Neural Biol*, 49(3), 280-292. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(88\)90258-0](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(88)90258-0)
- 384) Masuda, T., & Nisbett, R. E. (2001). Attending holistically versus analytically: comparing the context sensitivity of Japanese and Americans. *Journal of personality and social psychology*, 81(5), 922.
- 385) Mayford, M., Bach, M. E., Huang, Y.-Y., Wang, L., Hawkins, R. D., & Kandel, E. R. (1996). Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. *Science*, 274(5293), 1678-1683.
- 386) McCabe, B. J., & Horn, G. (1994). Learning-related changes in Fos-like immunoreactivity in the chick forebrain after imprinting. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(24), 11417-11421. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.24.11417>
- 387) McCormick, C., Rosenthal, C. R., Miller, T. D., & Maguire, E. A. (2018). Mind-Wandering in People with Hippocampal Damage. *J Neurosci*, 38(11), 2745-2754. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1812-17.2018>
- 388) McEchron, M. D., & Disterhoft, J. F. (1997). Sequence of single neuron changes in CA1 hippocampus of rabbits during acquisition of trace eyeblink conditioned responses. *Journal of neurophysiology*, 78(2), 1030-1044.
- 389) McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.

- 390) McHugh, T. J., Blum, K. I., Tsien, J. Z., Tonegawa, S., & Wilson, M. A. (1996). Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*, 87(7), 1339-1349. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81828-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81828-0)
- 391) McKenzie, S., & Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and reconsolidation: two lives of memories? *Neuron*, 71(2), 224-233.
- 392) McKenzie, S., Robinson, N. T., Herrera, L., Churchill, J. C., & Eichenbaum, H. (2013). Learning causes reorganization of neuronal firing patterns to represent related experiences within a hippocampal schema. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10243-10256.
- 393) Mehta, M. R., Quirk, M. C., & Wilson, M. A. (2000). Experience-dependent asymmetric shape of hippocampal receptive fields. *Neuron*, 25(3), 707-715. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81072-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81072-7)
- 394) Melia, K. R., Ryabinin, A. E., Corodimas, K. P., Wilson, M. C., & Ledoux, J. E. (1996). Hippocampal-dependent learning and experience-dependent activation of the hippocampus are preferentially disrupted by ethanol. *Neuroscience*, 74(2), 313-322. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00138-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00138-8)
- 395) Melzer, P., & Steiner, H. (1997). Stimulus-dependent expression of immediate-early genes in rat somatosensory cortex. *J Comp Neurol*, 380(1), 145-153. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19970331\)380:1<145::aid-cne11>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19970331)380:1<145::aid-cne11>3.0.co;2-z)
- 396) Mendez, M., Arias, N., Uceda, S., & Arias, J. L. (2015). c-Fos expression correlates with performance on novel object and novel place recognition tests. *Brain research bulletin*, 117, 16-23.
- 397) Messier, C., Mourre, C., Bontempi, B., Sif, J., Lazdunski, M., & Destrade, C. (1991). Effect of apamin, a toxin that inhibits Ca(2+)-dependent K⁺ channels, on learning and memory processes. *Brain Res*, 551(1-2), 322-326. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90950-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90950-z)
- 398) Meyer, K. (2015). The role of dendritic signaling in the anesthetic suppression of consciousness. *Anesthesiology*, 122(6), 1415-1431.

- 399) Mickley, G. A., Hoxha, Z., Bacik, S., Kenmuir, C. L., Wellman, J. A., Biada, J. M., & DiSorbo, A. (2007). Spontaneous recovery of a conditioned taste aversion differentially alters extinction-induced changes in c-Fos protein expression in rat amygdala and neocortex. *Brain research*, 1152, 139-157.
- 400) Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70-74.
- 401) Milanovic, S., Radulovic, J., Laban, O., Stiedl, O., Henn, F., & Spiess, J. (1998). Production of the Fos protein after contextual fear conditioning of C57BL/6N mice. *Brain research*, 784(1-2), 37-47.
- 402) Milbrandt, J. (1986). Nerve growth factor rapidly induces c-fos mRNA in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(13), 4789-4793. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4789>
- 403) Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36(3), 521-525. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00976-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00976-5)
- 404) Mileusnic, R., Anokhin, K., & Rose, S. P. (1996). Antisense oligodeoxynucleotides to c-fos are amnesic for passive avoidance in the chick. *Neuroreport*, 7(7), 1269-1272. <https://doi.org/10.1097/00001756-199605170-00010>
- 405) Milner, B. (2005). The medial temporal-lobe amnesic syndrome. *Psychiatric Clinics*, 28(3), 599-611.
- 406) Mishra, N. K., Russmann, H., Granziera, C., Maeder, P., & Annoni, J. M. (2011). Mutism and amnesia following high-voltage electrical injury: psychogenic symptomatology triggered by organic dysfunction? *Eur Neurol*, 66(4), 229-234. <https://doi.org/10.1159/000330953>
- 407) Montero, V. M. (1997). c-fos induction in sensory pathways of rats exploring a novel complex environment: shifts of active thalamic reticular sectors by predominant sensory cues. *Neuroscience*, 76(4), 1069-1081. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00417-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00417-4)

- 408) Montero, V. M., & Jian, S. (1995). Induction of c-fos protein by patterned visual stimulation in central visual pathways of the rat. *Brain Res*, 690(2), 189-199. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00620-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00620-6)
- 409) Moore, S., & Kuchibhotla, K. V. (2022). Slow or sudden: Re-interpreting the learning curve for modern systems neuroscience. *IBRO Neuroscience Reports*, 13, 9-14.
- 410) Moratalla, R., Vickers, E. A., Robertson, H. A., Cochran, B. H., & Graybiel, A. M. (1993). Coordinate expression of c-fos and jun B is induced in the rat striatum by cocaine. *J Neurosci*, 13(2), 423-433. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-02-00423.1993>
- 411) Morgan, J. I., Cohen, D. R., Hempstead, J. L., & Curran, T. (1987). Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Science*, 237(4811), 192-197. <https://doi.org/10.1126/science.3037702>
- 412) Morgan, J. I., & Curran, T. (1986). Role of ion flux in the control of c-fos expression. *Nature*, 322(6079), 552-555. <https://doi.org/10.1038/322552a0>
- 413) Morgan, J. I., & Curran, T. (1989). Stimulus-transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes. *Trends in neurosciences*, 12(11), 459-462.
- 414) Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776. <https://doi.org/10.1038/319774a0>
- 415) Morrow, B. A., Elsworth, J. D., Inglis, F. M., & Roth, R. H. (1999). 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*, 19(13), 5666-5673. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-13-05666.1999>
- 416) Mountcastle, V. B., Davies, P. W., & Berman, A. L. (1957). Response properties of neurons of cat's somatic sensory cortex to peripheral stimuli. *Journal of neurophysiology*, 20(4), 374-407.

- 417) Müller, R., Bravo, R., Burckhardt, J., & Curran, T. (1984). Induction of c-fos gene and protein by growth factors precedes activation of c-myc. *Nature*, 312(5996), 716-720. <https://doi.org/10.1038/312716a0>
- 418) Muller, R. U., Kubie, J. L., & Ranck, J. B., Jr. (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J Neurosci*, 7(7), 1935-1950. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.07-07-01935.1987>
- 419) Muramoto, K., Ono, T., Nishijo, H., & Fukuda, M. (1993). Rat amygdaloid neuron responses during auditory discrimination. *Neuroscience*, 52(3), 621-636.
- 420) Murray, M. E., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Liesinger, A. M., Spychalla, 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. (2014). Early Alzheimer's disease neuropathology detected by proton MR spectroscopy. *J Neurosci*, 34(49), 16247-16255. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2027-14.2014>
- 421) Nacher, J., & Bonfanti, L. (2015). New neurons from old beliefs in the adult piriform cortex? A Commentary on: "Occurrence of new neurons in the piriform cortex". *Front Neuroanat*, 9, 62. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00062>
- 422) Nader, K., Schafe, G., & Le Doux, J. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726.
- 423) Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722-726. <https://doi.org/10.1038/35021052>
- 424) Nagy, Z. (2005). The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*, 9(3), 531-541. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00485.x>
- 425) Nakabeppu, Y., Ryder, K., & Nathans, D. (1988). DNA binding activities of three murine Jun proteins: stimulation by Fos. *Cell*, 55(5), 907-915. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90146-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90146-8)

- 426) 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. (2012). Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell*, 149(1), 188-201. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.046>
- 427) Narins, P. M., & Capranica, R. R. (1976). Sexual differences in the auditory system of the tree frog *Eleutherodactylus coqui*. *Science*, 192(4237), 378-380. <https://doi.org/10.1126/science.1257772>
- 428) Navratilova, Z., Hoang, L. T., Schwindel, C. D., Tatsuno, M., & McNaughton, B. L. (2012). Experience-dependent firing rate remapping generates directional selectivity in hippocampal place cells. *Frontiers in neural circuits*, 6, 6.
- 429) Nemeth, L., Werker, K., Arend, J., Vogel, S., & Lipowsky, F. (2019). Interleaved learning in elementary school mathematics: Effects on the flexible and adaptive use of subtraction strategies. *Frontiers in psychology*, 10, 86.
- 430) Ni, A. M., Ruff, D. A., Alberts, J. J., Symmonds, J., & Cohen, M. R. (2018). Learning and attention reveal a general relationship between population activity and behavior. *Science*, 359(6374), 463-465. <https://doi.org/10.1126/science.aao0284>
- 431) Nieder, A., & Wagner, H. (1999). Perception and neuronal coding of subjective contours in the owl. *Nat Neurosci*, 2(7), 660-663. <https://doi.org/10.1038/10217>
- 432) Nikolaev, E., Tischmeyer, W., Krug, M., Matthies, H., & Kaczmarek, L. (1991). c-fos protooncogene expression in rat hippocampus and entorhinal cortex following tetanic stimulation of the perforant path. *Brain Res*, 560(1-2), 346-349. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91257-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91257-2)
- 433) Nikolaev, E., Werka, T., & Kaczmarek, L. (1992). C-fos protooncogene expression in rat brain after long-term training of two-way active avoidance reaction. *Behav Brain Res*, 48(1), 91-94. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(05\)80143-3](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(05)80143-3)

- 434) Nisbett, R. E., Peng, K., Choi, I., & Norenzayan, A. (2001). Culture and systems of thought: holistic versus analytic cognition. *Psychological review*, 108(2), 291.
- 435) Nomura, H., & Matsuki, N. (2008). Ethanol enhances reactivated fear memories. *Neuropsychopharmacology*, 33(12), 2912-2921.
<https://doi.org/10.1038/npp.2008.13>
- 436) Nottebohm, F. (1991). Reassessing the mechanisms and origins of vocal learning in birds. *Trends Neurosci*, 14(5), 206-211. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90107-6](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90107-6)
- 437) O'Keefe, J. (1999). Do hippocampal pyramidal cells signal non-spatial as well as spatial information? *Hippocampus*, 9(4), 352-364.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1999\)9:4<352::AID-HIPO3>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:4<352::AID-HIPO3>3.0.CO;2-1)
- 438) Okuno, H., & Miyashita, Y. (1996). Expression of the transcription factor Zif268 in the temporal cortex of monkeys during visual paired associate learning. *European Journal of Neuroscience*, 8(10), 2118-2128.
- 439) Onodera, H., Kogure, K., Ono, Y., Igarashi, K., Kiyota, Y., & Nagaoka, A. (1989). Proto-oncogene c-fos is transiently induced in the rat cerebral cortex after forebrain ischemia. *Neurosci Lett*, 98(1), 101-104. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90381-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90381-9)
- 440) Outhwaite, L. A., Faulder, M., Gulliford, A., & Pitchford, N. J. (2019). Raising early achievement in math with interactive apps: A randomized control trial. *Journal of educational psychology*, 111(2), 284.
- 441) Palva, J. M., & Palva, S. (2011). Roles of multiscale brain activity fluctuations in shaping the variability and dynamics of psychophysical performance. *Prog Brain Res*, 193, 335-350. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53839-0.00022-3>
- 442) Pan, S. C., & Rickard, T. C. (2018). Transfer of test-enhanced learning: Meta-analytic review and synthesis. *Psychological bulletin*, 144(7), 710.

- 443) Papa, M., Pellicano, M. P., Welzl, H., & Sadile, A. G. (1993). Distributed changes in c-Fos and c-Jun immunoreactivity in the rat brain associated with arousal and habituation to novelty. *Brain Res Bull*, 32(5), 509-515.
[https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90299-q](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90299-q)
- 444) Pastötter, B., & Bäuml, K.-H. T. (2014). Retrieval practice enhances new learning: The forward effect of testing. *Frontiers in psychology*, 5, 83305.
- 445) Paxinos, G., & Watson, C. (1997). The rat brain in stereotaxic coordinates: compact. Academic Press. *San Diego*.
- 446) Paylor, R., Johnson, R. S., Papaioannou, V., Spiegelman, B. M., & Wehner, J. M. (1994). Behavioral assessment of c-fos mutant mice. *Brain Res*, 651(1-2), 275-282. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90707-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90707-2)
- 447) Pedreira, M. E., Pérez-Cuesta, L. M., & Maldonado, H. (2004). Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction. *Learn Mem*, 11(5), 579-585.
<https://doi.org/10.1101/lm.76904>
- 448) Peng, H., Xie, P., Liu, L., Kuang, X., Wang, Y., Qu, L., Gong, H., Jiang, S., Li, A., Ruan, Z., Ding, L., Yao, Z., Chen, C., Chen, M., Daigle, T. L., Dalley, R., Ding, Z., Duan, Y., Feiner, A., . . . Zeng, H. (2021). Morphological diversity of single neurons in molecularly defined cell types. *Nature*, 598(7879), 174-181.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03941-1>
- 449) Peters, A., & Yilmaz, E. (1993). Neuronal organization in area 17 of cat visual cortex. *Cerebral cortex*, 3(1), 49-68.
- 450) Piaget, J. (1971). Biology and knowledge: An essay on the relations between organic regulations and cognitive processes.
- 451) Pich, E. M., Pagliusi, S. R., Tessari, M., Talabot-Ayer, D., Hooft van Huijsduijnen, R., & Chiamulera, C. (1997). Common neural substrates for the addictive properties of nicotine and cocaine. *Science*, 275(5296), 83-86.
<https://doi.org/10.1126/science.275.5296.83>

- 452) Plenz, D., & Thiagarajan, T. C. (2007). The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex? *Trends Neurosci*, 30(3), 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.01.005>
- 453) Pond, F. J., Sinnamon, H. M., & Adams, D. B. (1977). Single unit recording in the midbrain of rats during shock-elicited fighting behavior. *Brain Res*, 120(3), 469-484. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90400-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90400-0)
- 454) Pruszyński, J. A., & Johansson, R. S. (2014). Edge-orientation processing in first-order tactile neurons. *Nat Neurosci*, 17(10), 1404-1409. <https://doi.org/10.1038/nn.3804>
- 455) Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural brain research*, 84(1-2), 241-246.
- 456) Quirk, G. J., Repa, J. C., & LeDoux, J. E. (1995). Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron*, 15(5), 1029-1039.
- 457) Quiroga, R. Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., & Fried, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, 435(7045), 1102-1107. <https://doi.org/10.1038/nature03687>
- 458) Rabinowitz, N. C., Goris, R. L., Cohen, M., & Simoncelli, E. P. (2015). Attention stabilizes the shared gain of V4 populations. *Elife*, 4, e08998. <https://doi.org/10.7554/eLife.08998>
- 459) Radulovic, J., Kammermeier, J., & Spiess, J. (1998). Relationship between fos production and classical fear conditioning: effects of novelty, latent inhibition, and unconditioned stimulus preexposure. *J Neurosci*, 18(18), 7452-7461. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-18-07452.1998>
- 460) Ramirez, S., Liu, X., Lin, P. A., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R. L., Ryan, T. J., & Tonegawa, S. (2013). Creating a false memory in the hippocampus. *Science*, 341(6144), 387-391. <https://doi.org/10.1126/science.1239073>
- 461) Rampon, C., Jiang, C. H., Dong, H., Tang, Y. P., Lockhart, D. J., Schultz, P. G., Tsien, J. Z., & Hu, Y. (2000). Effects of environmental enrichment on gene

expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(23), 12880-12884.

<https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12880>

- 462) Ranck, J. B., Jr. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Exp Neurol*, 41(2), 461-531. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90290-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90290-2)
- 463) Rauschecker, J. P., Tian, B., & Hauser, M. (1995). Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science*, 268(5207), 111-114. <https://doi.org/10.1126/science.7701330>
- 464) Rauscher, F. J., 3rd, Sambucetti, L. C., Curran, T., Distel, R. J., & Spiegelman, B. M. (1988). Common DNA binding site for Fos protein complexes and transcription factor AP-1. *Cell*, 52(3), 471-480. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(88\)80039-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(88)80039-4)
- 465) Redish, A. D. (2016). Vicarious trial and error. *Nature reviews neuroscience*, 17(3), 147-159.
- 466) Reijmers, L. G., Perkins, B. L., Matsuo, N., & Mayford, M. (2007). Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*, 317(5842), 1230-1233.
- 467) Ribeiro, S., & Nicolelis, M. A. (2004). Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learning & Memory*, 11(6), 686-696.
- 468) Rizzuto, R., De Stefani, D., Raffaello, A., & Mammucari, C. (2012). Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 13(9), 566-578.
- 469) Robertson, H. A., Peterson, M. R., Murphy, K., & Robertson, G. S. (1989). D1-dopamine receptor agonists selectively activate striatal c-fos independent of rotational behaviour. *Brain Res*, 503(2), 346-349. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91689-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91689-2)
- 470) Robles, Y., Vivas-Mejía, P. E., Ortiz-Zuazaga, H. G., Félix, J., Ramos, X., & Peña de Ortiz, S. (2003). Hippocampal gene expression profiling in spatial

discrimination learning. *Neurobiol Learn Mem*, 80(1), 80-95.

[https://doi.org/10.1016/s1074-7427\(03\)00025-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7427(03)00025-x)

- 471) Rolls, E. T., & Baylis, G. C. (1986). 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*, 65(1), 38-48.
<https://doi.org/10.1007/BF00243828>
- 472) Rolls, E. T., Sanghera, M. K., & Roper-Hall, A. (1979). The latency of activation of neurones in the lateral hypothalamus and substantia innominata during feeding in the monkey. *Brain Res*, 164, 121-135.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90010-6)
- 473) Romand, R., & Ehret, G. (1990). Development of tonotopy in the inferior colliculus. I. Electrophysiological mapping in house mice. *Brain Res Dev Brain Res*, 54(2), 221-234. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90145-o](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90145-o)
- 474) Rondi-Reig, L., Petit, G. H., Tobin, C., Tonegawa, S., Mariani, J., & Berthoz, A. (2006). Impaired sequential egocentric and allocentric memories in forebrain-specific-NMDA receptor knock-out mice during a new task dissociating strategies of navigation. *J Neurosci*, 26(15), 4071-4081.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3408-05.2006>
- 475) Rose, S. (2012). *The making of memory: From molecules to mind*. Random House.
- 476) Rosen, H. J., Ojemann, J. G., Ollinger, J. M., & Petersen, S. E. (2000). Comparison of brain activation during word retrieval done silently and aloud using fMRI. *Brain Cogn*, 42(2), 201-217. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1100>
- 477) Rosen, K. M., McCormack, M. A., Villa-Komaroff, L., & Mower, G. D. (1992). Brief visual experience induces immediate early gene expression in the cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(12), 5437-5441.
<https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5437>
- 478) Roshchina, M., Smirnov, I., Isaev, A., Roshchin, M., Borodina, A., Aseyev, N., & Balaban, P. (2021). Investigation of CA1 Neuronal Activity

During Context fear Conditioning with Miniature Fluorescence Microscopes. *Opera Medica et Physiologica*, 8(3), 52-58.

- 479) Rotenberg, A., Abel, T., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Muller, R. U. (2000). Parallel instabilities of long-term potentiation, place cells, and learning caused by decreased protein kinase A activity. *Journal of Neuroscience*, 20(21), 8096-8102.
- 480) Rotenberg, A., Mayford, M., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Muller, R. U. (1996). Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus. *Cell*, 87(7), 1351-1361. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81829-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81829-2)
- 481) Roy, D. S., Park, Y.-G., Kim, M. E., Zhang, Y., Ogawa, S. K., DiNapoli, N., Gu, X., Cho, J. H., Choi, H., & Kamentsky, L. (2022). Brain-wide mapping reveals that engrams for a single memory are distributed across multiple brain regions. *Nature communications*, 13(1), 1799.
- 482) Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., & Malinow, R. (2005). Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science*, 308(5718), 83-88. <https://doi.org/10.1126/science.1103944>
- 483) Ruppert, C., & Wille, W. (1987). Proto-oncogene c-fos is highly induced by disruption of neonatal but not of mature brain tissue. *Brain Res*, 388(1), 51-56. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(87\)90020-9](https://doi.org/10.1016/0169-328x(87)90020-9)
- 484) Ruzdijic, S., Pekovic, S., Kanazir, S., Ivkovic, S., Stojiljkovic, M., & Rakic, L. (1993). Temporal and spatial preferences of c-fos mRNA expression in the rat brain following cortical lesion. *Brain Res*, 601(1-2), 230-240. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91715-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91715-5)
- 485) Sacchetti, B., Lorenzini, C. A., Baldi, E., Tassoni, G., & Bucherelli, C. (1999). Auditory thalamus, dorsal hippocampus, basolateral amygdala, and perirhinal cortex role in the consolidation of conditioned freezing to context and to acoustic conditioned stimulus in the rat. *J Neurosci*, 19(21), 9570-9578. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-21-09570.1999>

- 486) Saffen, D. W., Cole, A. J., Worley, P. F., Christy, B. A., Ryder, K., & Baraban, J. M. (1988). Convulsant-induced increase in transcription factor messenger RNAs in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(20), 7795-7799. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.20.7795>
- 487) Sagar, S. M., Sharp, F. R., & Curran, T. (1988). Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science*, 240(4857), 1328-1331. <https://doi.org/10.1126/science.3131879>
- 488) Sahay, A., Wilson, D. A., & Hen, R. (2011). Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron*, 70(4), 582-588. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.012>
- 489) Sakai, K., & Miyashita, Y. (1991). Neural organization for the long-term memory of paired associates. *Nature*, 354(6349), 152-155.
- 490) Sakamoto, M., Kageyama, R., & Imayoshi, I. (2014). The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front Neurosci*, 8, 121. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00121>
- 491) Sakata, S., Kitsukawa, T., Kaneko, T., Yamamori, T., & Sakurai, Y. (2002). Task-dependent and cell-type-specific Fos enhancement in rat sensory cortices during audio-visual discrimination. *Eur J Neurosci*, 15(4), 735-743. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01905.x>
- 492) Sambucetti, L. C., & Curran, T. (1986). The Fos protein complex is associated with DNA in isolated nuclei and binds to DNA cellulose. *Science*, 234(4782), 1417-1419. <https://doi.org/10.1126/science.3491427>
- 493) Sandi, C., & Touyarot, K. (2006). Mid-life stress and cognitive deficits during early aging in rats: individual differences and hippocampal correlates. *Neurobiology of aging*, 27(1), 128-140.
- 494) Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learning & Memory*, 7(2), 73-84.
- 495) Sastre, J. P., Sakai, K., & Jouvet, M. (1981). Are the gigantocellular tegmental field neurons responsible for paradoxical sleep? *Brain Res*, 229(1), 147-161. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90752-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90752-6)

- 496) Schacter, D. L., Addis, D. R., & Buckner, R. L. (2007). Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci*, 8(9), 657-661. <https://doi.org/10.1038/nrn2213>
- 497) Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (1999). Neural encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning. *J Neurosci*, 19(5), 1876-1884. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-05-01876.1999>
- 498) Schoenbaum, G., & Eichenbaum, H. (1995). Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *Journal of neurophysiology*, 74(2), 733-750.
- 499) Schoenenberger, P., Gerosa, D., & Oertner, T. G. (2009). Temporal control of immediate early gene induction by light. *PLoS One*, 4(12), e8185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008185>
- 500) Schreiber, S. S., & Baudry, M. (1995). Selective neuronal vulnerability in the hippocampus—a role for gene expression? *Trends in neurosciences*, 18(10), 446-451.
- 501) Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, 80(1), 1-27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
- 502) Schulz, K., & Korz, V. (2010). Emotional and cognitive information processing: relations to behavioral performance and hippocampal long-term potentiation in vivo during a spatial water maze training in rats. *Learning & Memory*, 17(11), 552-560.
- 503) Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1), 11-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- 504) Semkovska, M., & McLoughlin, D. M. (2013). Measuring retrograde autobiographical amnesia following electroconvulsive therapy: historical perspective and current issues. *J ect*, 29(2), 127-133. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318279c2c9>

- 505) Sharp, F. R., Gonzalez, M. F., Hisanaga, K., Mobley, W. C., & Sagar, S. M. (1989). Induction of the c-fos gene product in rat forebrain following cortical lesions and NGF injections. *Neurosci Lett*, 100(1-3), 117-122.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90670-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90670-8)
- 506) Sharp, F. R., Liu, J., Nickolenko, J., & Bontempi, B. (1995). 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*, 66(1-2), 225-230. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(94\)00146-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(94)00146-7)
- 507) Sheng, M., & Greenberg, M. E. (1990). The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron*, 4(4), 477-485. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90106-p](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90106-p)
- 508) Shima, K., & Tanji, J. (2000). Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol*, 84(4), 2148-2160. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.4.2148>
- 509) Shvyrkov, V. (1986). Behavioral specialization of neurons and the system-selection hypothesis of learning. *Human memory and cognitive capabilities*, 599-611.
- 510) Silberberg, G., Gupta, A., & Markram, H. (2002). Stereotypy in neocortical microcircuits. *Trends in neurosciences*, 25(5), 227-230.
- 511) Silva, A. J., Zhou, Y., Rogerson, T., Shobe, J., & Balaji, J. (2009). Molecular and cellular approaches to memory allocation in neural circuits. *Science*, 326(5951), 391-395.
- 512) Siskin, L. S. (1991). Departments as different worlds: Subject subcultures in secondary schools. *Educational administration quarterly*, 27(2), 134-160.
- 513) Smeyne, R. J., Curran, T., & Morgan, J. I. (1992). Temporal and spatial expression of a fos-lacZ transgene in the developing nervous system. *Brain Res Mol Brain Res*, 16(1-2), 158-162. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90206-q](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90206-q)
- 514) Smeyne, R. J., Vendrell, M., Hayward, M., Baker, S. J., Miao, G. G., Schilling, K., Robertson, L. M., Curran, T., & Morgan, J. I. (1993). Continuous c-

- fos expression precedes programmed cell death in vivo. *Nature*, 363(6425), 166-169.
- 515) Smith, D. M., Barredo, J., & Mizumori, S. J. (2012). Complimentary roles of the hippocampus and retrosplenial cortex in behavioral context discrimination. *Hippocampus*, 22(5), 1121-1133.
- 516) Smith, D. M., & Mizumori, S. J. (2006). Learning-related development of context-specific neuronal responses to places and events: the hippocampal role in context processing. *J Neurosci*, 26(12), 3154-3163.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3234-05.2006>
- 517) Smith, M. A., Banerjee, S., Gold, P. W., & Glowa, J. (1992). Induction of c-fos mRNA in rat brain by conditioned and unconditioned stressors. *Brain Res*, 578(1-2), 135-141. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90240-a](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90240-a)
- 518) Snyder, J. S., Hong, N. S., McDonald, R. J., & Wojtowicz, J. M. (2005). A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience*, 130(4), 843-852. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.10.009>
- 519) Sohn, J. W., Elmquist, J. K., & Williams, K. W. (2013). Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends Neurosci*, 36(9), 504-512. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.003>
- 520) Spanò, G., Pizzamiglio, G., McCormick, C., Clark, I. A., De Felice, S., Miller, T. D., Edgin, J. O., Rosenthal, C. R., & Maguire, E. A. (2020). Dreaming with hippocampal damage. *Elife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.56211>
- 521) Squire, L. R., Slater, P. C., & Chace, P. M. (1975). Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. *Science*, 187(4171), 77-79. <https://doi.org/10.1126/science.1109228>
- 522) Squire, L. R., Slater, P. C., & Chace, P. M. (1976). Anterograde amnesia following electroconvulsive therapy: no evidence for state-dependent learning. *Behav Biol*, 17(1), 31-41. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(76\)90227-3](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(76)90227-3)
- 523) Staiger, J. F., Bisler, S., Schleicher, A., Gass, P., Stehle, J. H., & Zilles, K. (2000). Exploration of a novel environment leads to the expression of inducible

transcription factors in barrel-related columns. *Neuroscience*, 99(1), 7-16.

[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00166-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00166-4)

- 524) Stein, R. B., Gossen, E. R., & Jones, K. E. (2005). Neuronal variability: noise or part of the signal? *Nat Rev Neurosci*, 6(5), 389-397.
<https://doi.org/10.1038/nrn1668>
- 525) Stiebler, I., & Ehret, G. (1985). Inferior colliculus of the house mouse. I. A quantitative study of tonotopic organization, frequency representation, and tone-threshold distribution. *J Comp Neurol*, 238(1), 65-76.
<https://doi.org/10.1002/cne.902380106>
- 526) Stollhoff, N., Menzel, R., & Eisenhardt, D. (2008). One retrieval trial induces reconsolidation in an appetitive learning paradigm in honeybees (*Apis mellifera*). *Neurobiology of learning and memory*, 89(4), 419-425.
- 527) Stone, E. A., Zhang, Y., John, S., Filer, D., & Bing, G. (1993). Effect of locus coeruleus lesion on c-fos expression in the cerebral cortex caused by yohimbine injection or stress. *Brain Res*, 603(2), 181-185.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91236-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91236-1)
- 528) Stork, O., & Welzl, H. (1999). Memory formation and the regulation of gene expression. *Cell Mol Life Sci*, 55(4), 575-592.
<https://doi.org/10.1007/s000180050316>
- 529) Strekalova, T., Zörner, B., Zacher, C., Sadovska, G., Herdegen, T., & Gass, P. (2003). Memory retrieval after contextual fear conditioning induces c-Fos and JunB expression in CA1 hippocampus. *Genes, Brain and Behavior*, 2(1), 3-10.
- 530) Sundqvist, M. L., Mäntylä, T., & Jönsson, F. U. (2017). Assessing boundary conditions of the testing effect: On the relative efficacy of covert vs. overt retrieval. *Frontiers in psychology*, 8, 1018.
- 531) Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience*, 24(20), 4787-4795.

- 532) Svarnik, O., Alexandrov, Y. I., Gavrilov, V., Grinchenko, Y. V., & Anokhin, K. (2005). Fos expression and task-related neuronal activity in rat cerebral cortex after instrumental learning. *Neuroscience*, 136(1), 33-42.
- 533) Svarnik, O. E., Alexandrov, Y. I., & Anokhin, K. V. (2015). Clustered c-Fos Activation in Rat Hippocampus at the Acquisition Stage of Appetitive Instrumental Learning. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 5(3), 69-80.
- 534) Svarnik, O. E., Bulava, A. I., & Alexandrov, Y. I. (2013). Expression of c-Fos in the rat retrosplenial cortex during instrumental re-learning of appetitive bar-pressing depends on the number of stages of previous training. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7, 78.
- 535) Swadlow, H. A., & Hicks, T. P. (1997). Subthreshold receptive fields and baseline excitability of "silent" S1 callosal neurons in awake rabbits: contributions of AMPA/kainate and NMDA receptors. *Exp Brain Res*, 115(3), 403-409. <https://doi.org/10.1007/pl00005710>
- 536) Swank, M. W., & Bernstein, I. L. (1994). c-Fos induction in response to a conditioned stimulus after single trial taste aversion learning. *Brain Res*, 636(2), 202-208. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91018-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91018-9)
- 537) Swank, M. W., Ellis, A. E., & Cochran, B. N. (1996). c-Fos antisense blocks acquisition and extinction of conditioned taste aversion in mice. *Neuroreport*, 7(11), 1866-1870. <https://doi.org/10.1097/00001756-199607290-00036>
- 538) Swank, M. W., Schafe, G. E., & Bernstein, I. L. (1995). c-Fos induction in response to taste stimuli previously paired with amphetamine or LiCl during taste aversion learning. *Brain Res*, 673(2), 251-261. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01421-d](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01421-d)
- 539) Szabo, K. (2014). Transient global amnesia. *Front Neurol Neurosci*, 34, 143-149. <https://doi.org/10.1159/000356431>
- 540) Taheri, S., & Abusalim, M. R. (2025). Gene Expression in the Hippocampus. *The Human Hippocampus: Development, Neuroanatomy, Neurophysiology, Neuropathology and Surgery*, 135-161.

- 541) Tanji, J., Okano, K., & Sato, K. C. (1987). Relation of neurons in the nonprimary motor cortex to bilateral hand movement. *Nature*, 327(6123), 618-620. <https://doi.org/10.1038/327618a0>
- 542) Tenen, S. S. (1965). RETROGRADE AMNESIA FROM ELECTROCONVULSIVE SHOCK IN A ONE-TRIAL APPETITIVE LEARNING TASK. *Science*, 148(3674), 1248-1250. <https://doi.org/10.1126/science.148.3674.1248>
- 543) Teskey, G. C., Atkinson, B. G., & Cain, D. P. (1991). Expression of the proto-oncogene c-fos following electrical kindling in the rat. *Brain Res Mol Brain Res*, 11(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(91\)90014-o](https://doi.org/10.1016/0169-328x(91)90014-o)
- 544) 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. (2015). From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes. *Cereb Cortex*, 25(12), 4812-4827. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv173>
- 545) Thompson, L. T., & Best, P. J. (1990). Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Res*, 509(2), 299-308. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90555-p](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90555-p)
- 546) Thompson, R. F. (1986). The neurobiology of learning and memory. *Science*, 233(4767), 941-947.
- 547) Tischmeyer, W., Kaczmarek, L., Strauss, M., Jork, R., & Matthies, H. (1990). Accumulation of c-fos mRNA in rat hippocampus during acquisition of a brightness discrimination. *Behav Neural Biol*, 54(2), 165-171. [https://doi.org/10.1016/0163-1047\(90\)91366-j](https://doi.org/10.1016/0163-1047(90)91366-j)
- 548) Tiunova, A. A., Komissarova, N. V., & Anokhin, K. V. (2019). Mapping the neural substrates of recent and remote visual imprinting memory in the chick brain. *Frontiers in Physiology*, 10, 351.
- 549) Tolliver, B. K., Sganga, M. W., & Sharp, F. R. (2000). Suppression of c-fos induction in the nucleus accumbens prevents acquisition but not expression of

morphine-conditioned place preference. *Eur J Neurosci*, 12(9), 3399-3406.

<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00214.x>

- 550) Tong, L., Shen, H., Perreau, V. M., Balazs, R., & Cotman, C. W. (2001). Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis*, 8(6), 1046-1056. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0427>
- 551) Toulouse, G., Dehaene, S., & Changeux, J. P. (1986). Spin glass model of learning by selection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(6), 1695-1698. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.6.1695>
- 552) Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., & Svoboda, K. (2002). Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*, 420(6917), 788-794. <https://doi.org/10.1038/nature01273>
- 553) Tronel, S., & Sara, S. J. (2002). Mapping of olfactory memory circuits: region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learn Mem*, 9(3), 105-111. <https://doi.org/10.1101/lm.47802>
- 554) Tse, D., Langston, R. F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P. A., Wood, E. R., Witter, M. P., & Morris, R. G. (2007). Schemas and memory consolidation. *Science*, 316(5821), 76-82.
- 555) Tse, D., Takeuchi, T., Kakeyama, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., Bito, H., & Morris, R. G. (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science*, 333(6044), 891-895.
- 556) Van Beveren, C., van Straaten, F., Curran, T., Müller, R., & Verma, I. M. (1983). Analysis of FBJ-MuSV provirus and c-fos (mouse) gene reveals that viral and cellular fos gene products have different carboxy termini. *Cell*, 32(4), 1241-1255. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90306-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90306-9)
- 557) Van Gog, T., & Sweller, J. (2015). Not new, but nearly forgotten: The testing effect decreases or even disappears as the complexity of learning materials increases. *Educational Psychology Review*, 27, 247-264.

- 558) Vanchurin, V., Wolf, Y. I., Katsnelson, M. I., & Koonin, E. V. (2022). Toward a theory of evolution as multilevel learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 119(6). <https://doi.org/10.1073/pnas.2120037119>
- 559) VanElzakker, M., Fevurly, R. D., Breindel, T., & Spencer, R. L. (2008). Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learn Mem*, 15(12), 899-908. <https://doi.org/10.1101/lm.1196508>
- 560) VanElzakker, M., Fevurly, R. D., Breindel, T., & Spencer, R. L. (2008). Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learning & Memory*, 15(12), 899-908.
- 561) Vann, S. D., Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2000). Fos expression in the rostral thalamic nuclei and associated cortical regions in response to different spatial memory tests. *Neuroscience*, 101(4), 983-991. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00288-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00288-8)
- 562) Vann, S. D., Brown, M. W., Erichsen, J. T., & Aggleton, J. P. (2000). Fos imaging reveals differential patterns of hippocampal and parahippocampal subfield activation in rats in response to different spatial memory tests. *J Neurosci*, 20(7), 2711-2718. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-07-02711.2000>
- 563) Vazdarjanova, A., & Guzowski, J. F. (2004). Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *Journal of Neuroscience*, 24(29), 6489-6496.
- 564) Verbanck, P., Seutin, V., Dresse, A., Scuvée, J., Massotte, L., Giesbers, I., & Kornreich, C. (1990). Electrophysiological effects of ethanol on monoaminergic neurons: an in vivo and in vitro study. *Alcohol Clin Exp Res*, 14(5), 728-735. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1990.tb01235.x>
- 565) Villa, A. E., Tetko, I. V., Hyland, B., & Najem, A. (1999). Spatiotemporal activity patterns of rat cortical neurons predict responses in a conditioned task.

Proc Natl Acad Sci U S A, 96(3), 1106-1111.

<https://doi.org/10.1073/pnas.96.3.1106>

- 566) Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V., McCallum, W., & Winter, A. (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203(4943), 380-384.
- 567) Wan, H., Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci*, 19(3), 1142-1148. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-03-01142.1999>
- 568) Wang, D., Zhao, J., Gao, Z., Chen, N., Wen, B., Lu, W., Lei, Z., Chen, C., Liu, Y., Feng, J., & Wang, J. H. (2015). Neurons in the barrel cortex turn into processing whisker and odor signals: a cellular mechanism for the storage and retrieval of associative signals. *Front Cell Neurosci*, 9, 320. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00320>
- 569) Wang, Y., Gupta, A., Toledo-Rodriguez, M., Wu, C. Z., & Markram, H. (2002). Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex. *Cerebral cortex*, 12(4), 395-410.
- 570) Wang, Z. Q., Ovitt, C., Grigoriadis, A. E., Möhle-Steinlein, U., Rüther, U., & Wagner, E. F. (1992). Bone and haematopoietic defects in mice lacking c-fos. *Nature*, 360(6406), 741-745. <https://doi.org/10.1038/360741a0>
- 571) Ward, A. F., & Wegner, D. M. (2013). Mind-blanking: When the mind goes away. *Frontiers in psychology*, 4, 650.
- 572) Watrous, A. J., Tandon, N., Conner, C. R., Pieters, T., & Ekstrom, A. D. (2013). Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat Neurosci*, 16(3), 349-356. <https://doi.org/10.1038/nn.3315>
- 573) Weiser, M., Baker, H., Wessel, T. C., & Joh, T. H. (1993). Axotomy-induced differential gene induction in neurons of the locus ceruleus and substantia nigra. *Brain Res Mol Brain Res*, 17(3-4), 319-327. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(93\)90017-j](https://doi.org/10.1016/0169-328x(93)90017-j)

- 574) Wenzel, A., Grimm, C., Marti, A., Kueng-Hitz, N., Hafezi, F., Niemeyer, G., & Reme, C. E. (2000). c-fos controls the “private pathway” of light-induced apoptosis of retinal photoreceptors. *Journal of Neuroscience*, 20(1), 81-88.
- 575) White, A. M., Matthews, D. B., & Best, P. J. (2000). Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus*, 10(1), 88-93. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1063\(2000\)10:1<88::Aid-hipo10>3.0.Co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1063(2000)10:1<88::Aid-hipo10>3.0.Co;2-l)
- 576) White, J. D., & Gall, C. M. (1987). Differential regulation of neuropeptide and proto-oncogene mRNA content in the hippocampus following recurrent seizures. *Brain Res*, 427(1), 21-29. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(87\)90040-4](https://doi.org/10.1016/0169-328x(87)90040-4)
- 577) Wiedenmayer, C. P., & Barr, G. A. (2001). Developmental changes in c-fos expression to an age-specific social stressor in infant rats. *Behav Brain Res*, 126(1-2), 147-157. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00260-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00260-1)
- 578) Wiklund-Hörnqvist, C., Andersson, M., Jonsson, B., & Nyberg, L. (2017). Neural activations associated with feedback and retrieval success. *npj Science of Learning*, 2(1), 12.
- 579) Wilson, F., & Rolls, E. (1993). The effects of stimulus novelty and familiarity on neuronal activity in the amygdala of monkeys performing recognition memory tasks. *Experimental Brain Research*, 93(3), 367-382.
- 580) Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space. *Science*, 261(5124), 1055-1058. <https://doi.org/doi:10.1126/science.8351520>
- 581) Wirebring, L. K., Wiklund-Hörnqvist, C., Eriksson, J., Andersson, M., Jonsson, B., & Nyberg, L. (2015). Lesser neural pattern similarity across repeated tests is associated with better long-term memory retention. *Journal of Neuroscience*, 35(26), 9595-9602.
- 582) Wirtshafter, D., Stratford, T. R., & Shim, I. (1998). Placement in a novel environment induces fos-like immunoreactivity in supramammillary cells projecting to the hippocampus and midbrain. *Brain Res*, 789(2), 331-334. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01555-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01555-2)

- 583) Wisden, W., Errington, M. L., Williams, S., Dunnett, S. B., Waters, C., Hitchcock, D., Evan, G., Bliss, T. V., & Hunt, S. P. (1990). Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. *Neuron*, 4(4), 603-614. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90118-y](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90118-y)
- 584) Wise, S., Moody, S., Blomstrom, K., & Mitz, A. (1998). Changes in motor cortical activity during visuomotor adaptation. *Experimental Brain Research*, 121(3), 285-299.
- 585) Wong, Y. C., Kwan, H. C., Mackay, W. A., & Murphy, J. T. (1982). Participation of precentral neurons in somatically and visually triggered movements in primates. *Brain Res*, 247(1), 49-56. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)91026-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)91026-5)
- 586) Woollett, K., & Maguire, E. A. (2009). Navigational expertise may compromise anterograde associative memory. *Neuropsychologia*, 47(4), 1088-1095. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.036>
- 587) Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring "the Knowledge" of London's layout drives structural brain changes. *Curr Biol*, 21(24), 2109-2114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.018>
- 588) Worley, P. F., Bhat, R. V., Baraban, J. M., Erickson, C. A., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1993). Thresholds for synaptic activation of transcription factors in hippocampus: correlation with long-term enhancement. *J Neurosci*, 13(11), 4776-4786. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-11-04776.1993>
- 589) Xiang, J. Z., & Brown, M. W. (1998). Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 657-676. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00030-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00030-6)
- 590) Xu, T., Yu, X., Perlik, A. J., Tobin, W. F., Zweig, J. A., Tennant, K., Jones, T., & Zuo, Y. (2009). Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature*, 462(7275), 915-919. <https://doi.org/10.1038/nature08389>

- 591) Yang, C., Potts, R., & Shanks, D. R. (2018). Enhancing learning and retrieval of new information: A review of the forward testing effect. *npj Science of Learning*, 3(1), 8.
- 592) Yang, G., Pan, F., & Gan, W. B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, 462(7275), 920-924.
<https://doi.org/10.1038/nature08577>
- 593) Yao, Z., van Velthoven, C. T., Kunst, M., Zhang, M., McMillen, D., Lee, C., Jung, W., Goldy, J., Abdelhak, A., & Aitken, M. (2023). A high-resolution transcriptomic and spatial atlas of cell types in the whole mouse brain. *Nature*, 624(7991), 317-332.
- 594) Yassin, L., Benedetti, B. L., Jouhanneau, J. S., Wen, J. A., Poulet, J. F., & Barth, A. L. (2010). An embedded subnetwork of highly active neurons in the neocortex. *Neuron*, 68(6), 1043-1050.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.029>
- 595) Yu, C., Fan, D., Lopez, A., & Yin, H. H. (2012). Dynamic changes in single unit activity and gamma oscillations in a thalamocortical circuit during rapid instrumental learning. *PLoS One*, 7(11), e50578.
- 596) Yuan, T. F., Liang, Y. X., & So, K. F. (2014). Occurrence of new neurons in the piriform cortex. *Front Neuroanat*, 8, 167.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00167>
- 597) Yuste, R. (2011). Dendritic spines and distributed circuits. *Neuron*, 71(5), 772-781. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.024>
- 598) Zangenehpour, S., & Chaudhuri, A. (2002). Differential induction and decay curves of c-fos and zif268 revealed through dual activity maps. *Molecular Brain Research*, 109(1-2), 221-225.
- 599) Zhang, Y.-Q., Ji, Y.-P., & Mei, J. (2000). Behavioral training-induced c-Fos expression in the rat nucleus basalis of Meynert during aging. *Brain research*, 879(1-2), 156-162.
- 600) Zhu, X. O., & Brown, M. W. (1995). Changes in neuronal activity related to the repetition and relative familiarity of visual stimuli in rhinal and adjacent

cortex of the anaesthetised rat. *Brain Res*, 689(1), 101-110.

[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00550-a](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00550-a)

- 601) Zhu, X. O., Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (1995). Neuronal signalling of information important to visual recognition memory in rat rhinal and neighbouring cortices. *Eur J Neurosci*, 7(4), 753-765.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb00679.x>
- 602) Zhu, X. O., Brown, M. W., McCabe, B. J., & Aggleton, J. P. (1995). Effects of the novelty or familiarity of visual stimuli on the expression of the immediate early gene c-fos in rat brain. *Neuroscience*, 69(3), 821-829.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00320-i](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00320-i)
- 603) Zhu, X. O., McCabe, B. J., Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1996). Mapping visual recognition memory through expression of the immediate early gene c-fos. *Neuroreport*, 7(11), 1871-1875. <https://doi.org/10.1097/00001756-199607290-00037>
- 604) Ziv, Y., Burns, L. D., Cocker, E. D., Hamel, E. O., Ghosh, K. K., Kitch, L. J., El Gamal, A., & Schnitzer, M. J. (2013). Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes. *Nat Neurosci*, 16(3), 264-266.
<https://doi.org/10.1038/nn.3329>
- 605) Zueva, E. Y., & Zuev, K. B. (2015). The concept of dominance by AA Ukhtomsky and Anticipation. *Anticipation: Learning from the Past: The Russian/Soviet Contributions to the Science of Anticipation*, 13-35.