**Лекция 5 Психофизиология памяти (4 часа).**

*Память* — механизм, позволяющий эти знания сохранять в течение длительного времени. Память играет центральную роль в формировании личности, чувства индивидуальности, приспособления к окружающей среде. Благодаря памяти человек воссоздает свое прошлое, идентифицирует себя в настоящем, что позволяет ему прогнозировать будущее.

Первые исследователи полагали, что память – единый процесс, в основе которого лежит одна система памяти. За последние 20 лет появились данные, свидетельствующие в пользу множественности систем памяти. Среди них выделяют процедурную, перцептивную, рабочую, семантическую и эпизодическую память. Каждая система имеет свой способ приобретения информации, свой тип информации, механизмы хранения. Они взаимодействуют друг с другом в реальной жизни, но, возможно, в разное время появились в эволюции, а потому были приспособлены к решению разных задач.

Процедурная (имплицитная, неосознанная) память обусловливает запоминание движений и сохранение двигательных навыков. К этому типу памяти теперь относят и условные рефлексы. Перцептивная память обеспечивает идентификацию объектов, на основе модально-специфической информации о форме и структуре. Рабочая (оперативная) память обеспечивает временную доступность информации, используемой в той или иной деятельности. Декларативную память – память на события, о которых человек может дать отчет, — сейчас называют также осознанной или эксплицитной.

Она, в свою очередь, подразделяется на эпизодическую, связанную с индивидуальными воспоминаниями человека, и семантическую – память на осмысленные представления и схемы, общие знания о мире. Два последних вида памяти действуют относительно независимо, так как при некоторых травмах возможны ситуации, когда у человека сохраняются общие знания о мире, но разрушаются личностные воспоминания. Более того, данные позитронной-эмиссионной томографии и ядерно-магнитного резонанса свидетельствуют о том, что в экспериментах, в которых исследуется эпизодическая память, обнаруживается активация правой лобной доли, а семантическая - левой лобной.

Энграмма и способы ее формирования

След памяти, сформированный в процессе обучения, называется *энграммой*. Утрата энграммы вследствие ее повреждения называется *амнезией* (отсутствие памяти). Выделяют антероградную и ретроградную амнезии, различающиеся тем, информация какого периода по отношению к моменту повреждающего мозг воздействия исчезает из памяти. *Антероградная амнезия* — неспособность сформировать энграмму после воздействия, *ретроградная* — утрата памяти на определенные события в период, предшествующий воздействию.

Существует несколько концепций, определяющих последовательность формирования энграммы. Наиболее ранняя из них предполагает наличие двух состояний энграммы: первоначального неустойчивого (*кратковременная память*) и следующего за ним этапа формирования устойчивого следа (*долговременная память*). Переход энграммы из неустойчивого состояния в устойчивое происходит через механизм *консолидации* (упрочения следа памяти). Такую этапность формирования следов памяти предложил Д. Хебб. Согласно его концепции, для кратковременной памяти характерен ограниченный объем информации (7±2 единицы), быстрое угасание следа и разрушаемость его под воздействием большого числа факторов.

Наряду с фактами, подтверждающими существование кратковременной и долговременной памяти, существуют многочисленные эксперименты, противоречащие этой гипотезе. Прежде всего, это данные об ошибках памяти. Представление о кратковременной и долговременной памяти основано на подходе, предполагающем, что память – это некое пассивное хранилище, в котором информация остается в неизменном виде в течение некоторого времени. Однако современные данные и, безусловно, собственный опыт читателя этой книги не соответствуют этому пониманию. Большинство исследований демонстрируют факт, что следы памяти интегрируются как в прошлые, так и в последующие когнитивные представления, а потому человек не просто припоминает, но реконструирует воспоминание. Весьма часто ошибки, связанные с изменением информации после события или ложными воспоминаниями являются результатом патологии лобных долей–основной структуры, ответственной за целенаправленное поведение, что является дополнительным свидетельством активности самого человека в процессе припоминания.

У. Пенфилд и Т. Расмуссен произвели электрическую стимуляцию отдельных участков поверхности обнаженного мозга у больных эпилепсией в процессе оперативного вмешательства. Поскольку в головном мозге болевые рецепторы отсутствуют (они есть только в стенках сосудов, пронизывающих мозг, оболочках, его покрывающих, и в коже над черепной коробкой), нейрохирургические операции, как же отмечалось, можно проводить под местной анестезией. В этом случае пациент остается в сознании и способен описать свои ощущения в ответ а раздражение коры электрическим током. У. Пенфилд изучил корковую поверхность более чем у 1000 человек, проведя картирование моторных, сенсорных и речевых функций в коре. Он обнаружил *реакцию ретроспекции* (возникновение кадров из прошлого), при которой человек под воздействием электрического раздражения височных долей вспоминает и связно описывает события прошлого. В таких исследованиях нередко люди вспоминали факты, о которых никогда не подозревали сами.

Кроме этого, существует спонтанное восстановление следов памяти, утраченных при амнезиях. Все это предполагает скорее то, что энграмма формируется при первом предъявлении стимула, а затем либо остается доступной для воспроизведения, либо нет. Возможно, что в отношении памяти наш мозг подобен компьютеру, в котором информация, стертая пользователем, сохраняется на диске, хотя становится недоступной для предъявления. В то же время более опытный программист при некоторых условиях может вновь ею воспользоваться.

Наряду с представлением о двух состояниях энграммы существует гипотеза, предполагающая формирование следа памяти под влиянием специфического (приобретенного в опыте) и неспецифического (связанного с состоянием мозга) процессов. Ее также называют *гипотезой одного следа и двух процессов*.

Близкую позицию занимает Т.Н. Греченко (1997), предложившая теорию активной памяти и введшая понятие *состояние энграммы*, которое предопределяет ее готовность к считыванию. Активность энграммы обнаруживается в возбуждении нейронов, отвечающих за формирование данного следа памяти. Для воспроизведения доступен только активный след, большинство же следов памяти находится в неактивном состоянии. С этой точки зрения, кратковременная память — активная память. Этот же автор полагает, что один и тот же след памяти в зависимости от времени, прошедшего после обучения, реализуется различными нейронами.

Есть способы классификации памяти, основанные на ее функциональном значении. *Оперативная* память связана с хранением информации, необходимой для решения конкретной задачи, в течение времени, которое требуется для ее решения. Тем не менее она отличается от кратковременной памяти, поскольку к оперативной памяти относятся только те следы, которые были воспроизведены, тогда как в кратковременной памяти хранится и воспроизведенная, и невоспроизведенная информация. В оперативной памяти характерно сочетание сиюминутного сознания и мгновенного воспоминания о накопленной ранее информации. Она имеет дело с фактами и цифрами и обеспечивает срочную активацию и кратковременное хранение символической информации, а также возможность манипулирования ею.

Примером оперативной памяти может служить операция переноса при вычислении в уме, требующая временного запоминания ряда чисел и удержания результата одного сложения, пока подсчитывается вторая сумма. Другими примерами могут быть планирование шахматных ходов, построение предложения в разговорной речи. Кратковременная память имеет решающее значение в процессе продукции и понимания речи, при обучении и мышлении. Информация из оперативной может стать долговременной, если позднее будет прочно зафиксирована, или может исчезнуть, не оставив следа.

Факты, полученные при наблюдении за больными, имеющими повреждения префронтальной области коры больших полушарий мозга, свидетельствуют о ее участии в механизме формирования оперативной памяти. Больные с такими нарушениями испытывают большие трудности в применении имеющихся у них знаний в повседневной жизни, хотя накопленная ранее информация нередко сохраняется в полном объеме, и после травмы показатели в традиционных тестах оценки интеллектуальных способностей не меняются.

Значимость префронтальной коры подтверждают и онтогенетические данные. Для оценки познавательных способностей детей используют тест постоянства объекта, разработанный Жаном Пиаже. Он представляет собой вариант теста с отсроченным ответом. Ребенку показывают две коробки, в одной из которых лежит игрушка. Коробки закрывают, ребенка намеренно отвлекают, а спустя короткое время просят показать ту, в которой находилась игрушка. После того как ребенок несколько раз правильно покажет коробку, у него на глазах игрушку перекладывают в другую и отмечают, какую коробку выберет ребенок в этом случае. Правильность ответов детей зависит от степени развития их префронтальной коры.

Дети, не достигшие восьмимесячного возраста, у которых нейрональная организация коры еще не имеет характеристик, свойственных взрослому человеку, плохо справляются с такими заданиями и продолжают выбирать ту коробку, на которую указывали раньше, но в которой уже нет игрушки. Так же плохо справляются с ними обезьяны, у которых хирургически удаляли префронтальную кору. Оперированные обезьяны просто повторяли предыдущий ответ, не меняя его в связи с вновь поступившей информацией.

Ж.П. Буржуа и П. Гольдман-Ракич изучали скорость, с которой формируются связи в префронтальной коре детенышей обезьян. Они обнаружили, что быстрее всего образуются синапсы в префронтальной коре в возрасте двух\_четырех месяцев, когда у обезьян появляется способность к выполнению тестов с отсроченным воспроизведением.

Специфическая активность нейронов в процессе отсрочки показана в эксперименте, где регистрировали электрическую активность отдельных нейронов префронтальной коры в тесте с отсроченным ответом. Предварительно обезьяну обучали фиксировать взор на маленьком пятне в центре телевизионного экрана. Затем в одном из восьми участков экрана на короткое время появлялся раздражитель (обычно это небольшой квадрат). В конце отсрочки продолжительностью от трех до шести секунд центральное пятно, на котором фиксировался взор, выключалось, что служило животному сигналом о необходимости перевести взгляд в ту точку экрана, где перед отсрочкой появлялся раздражитель. В случае правильного ответа животное получало сок. Поскольку взор животного был фиксирован на центральном пятне, каждый из зрительных раздражителей активировал определенную группу клеток сетчатки. Эти клетки приводили в действие лишь определенные отделы зрительных проводящих путей.

С помощью этого опыта удалось показать, что некоторые нейроны префронтальной коры обладают своего рода *полями памяти:* когда из поля зрения животного исчезает цель, имеющая для него особую значимость, некоторые нейроны префронтальной коры начинают генерировать электрические сигналы вдвое чаще. Они остаются возбужденными до конца отсрочки, т. е. до того момента, когда животное переводит взгляд в нужную точку экрана. Каждый нейрон кодирует своей активностью определенное положение зрительного раздражителя.

Нейроны, способные хранить информацию о зрительном и пространственном расположении сигнала (отвечающие за пространственную кратковременную память), по-видимому, организованы в префронтальной коре в специфическую область. Если во время отсрочки их работа нарушается, возможны ошибки при воспоминании.

Поскольку префронтальная кора функционирует как посредник между памятью и действием, можно предположить, что повреждение этой области мозга не наносит ущерба знаниям животного о внешнем мире, но нарушает его способность осознавать эти знания и пользоваться ими. Действительно, обезьяны с поврежденной префронтальной корой, как и многие люди с аналогичными травмами, без труда обучаются выполнять тесты на сенсорное различение. Все формы ассоциативной, долговременной, памяти сохраняются до тех пор, пока испытуемый воспринимает знакомые внешние раздражители, ассоциированные с определенными последствиями и ожиданиями.

В префронтальной коре выявлено высокое содержание катехоламинов, прежде всего дофамина, регулирующего клеточную активность, связанную с кратковременной памятью. Нейроны некоторых слоев мозговой коры богаты определенными рецепторами дофамина — D1. Именно эти нейроны проецируются в таламус, где происходит переключение потока информации в кору.

Префронтальная кора и области, с которыми она активно связана (гиппокамп, нижняя часть теменной коры, таламус), характеризуются высокой метаболической активностью при выполнении теста с отсроченным воспроизведением. Метаболическая активность мозга имеет разный характер — в зависимости от того, требует ли задание от испытуемого памяти о местоположении предметов или об их признаках. При необходимости запоминать ряд слов или произносить глагол, ассоциативно связанный с высвеченным на экране существительным, отмечалось усиление работы нейронов префронтальной коры.

П.С. Гольдман-Ракич полагает, что префронтальная кора разделена на множество участков памяти, каждый из которых специализируется на кодировании особого рода информации, например, о местоположении, отдельных признаках объектов, таких как цвет, размеры, форма, а у людей — еще и семантических и математических знаний. Эти нейроны также выполняют функцию возбуждения или торможения других структур мозга.

Клетки каждого слоя коры образуют в мозге строго специфические системы связей. Клетки одного типа, находящиеся в пятом слое коры, проецируются в хвостатое ядро, скорлупу и верхние бугры четверохолмия. Нейроны шестого слоя проецируются в таламус, через который к коре проходят сенсорные сигналы с периферии мозга.

Первые попытки найти области мозга, связанные с хранением информации, были безрезультатными. Подытоживая эти исследования, К.С. Лешли предложил два принципа. *Принцип массы* гласил, что мозг в процессе обучения действует как целое: чем больше его масса, тем эффективнее обучение. *Принцип эквипотенциальности* утверждал, что различные части мозга почти равны по вкладу в обучение. Этими представлениями он обобщил свои исследования, в которых обучал крыс, а затем тестировал результаты после удаления тех или иных участков мозговой ткани. Нейрохирург У. Пенфилд, как уже отмечалось выше, опроверг эти принципы, продемонстрировав специфичность различных отделов коры. Исследования больных с удаленными гиппокампами, оперированных по поводу тяжелой эпилепсии, дали дополнительные результаты. После операции число припадков у одного из таких пациентов уменьшилось, а коэффициент интеллекта даже увеличился. Но у больного возникла *ретроградная амнезия*, проявляющаяся в том, что он забыл о событиях своей жизни, происходивших за один-три года до операции. Кроме этого, у него появилась *антероградная амнезия*, т. е. он перестал запоминать любую новую информацию.

Отсутствие памяти на новые события проявлялось в том, что больной не мог запомнить имен и лиц персонала больницы, дорогу в душ, постоянно читал один и тот же журнал. После смены квартиры его семьей он так и не сохранил в памяти дорогу туда и постоянно возвращался на прежнее место жительства.

Через восемь лет он смог запомнить дорогу из одной комнаты в другую, но не знал пути домой более чем за два квартала. Через 27 лет после операции его перевели в дом престарелых. Через четыре года проживания в нем он не помнил, где находился и кто о нем заботился. В памяти у него удерживалось только несколько фрагментов жизни, предшествующих операции, и возраст лишь до момента операции.

Стойкая антероградная амнезия называется также *синдромом Корсакова*, который тот обнаружил и описал у больных алкоголизмом. У них этот синдром возникает как следствие недостаточности тиамина (витамина В1). Нехватка его ведет к утрате или повреждению нейронов дорзомедиальных ядер таламуса и мамиллярных тел. У больных алкоголизмом этот синдром возникает из-за отсутствия достаточного количества еды на фоне больших концентраций алкоголя в крови. Заболевание проявляется даже в том, что пациенты не помнят, сидя за столом, поели они уже или только что пришли и надо начинать есть. Повреждается у них также и префронтальная кора, в которой есть проекции дорзомедиального ядра таламуса.

Можно предположить, что синдром Корсакова демонстрирует нарушение процесса консолидации памяти. Тем не менее больные с синдромом Корсакова могут обучаться новым моторным навыкам, особенно в тех случаях, когда нет необходимости осознания обучения. У больных выявлены такие виды обучения, как привыкание, сенситизация, классические рефлексы. На основании этих результатов было высказано предположение о необходимости деления памяти на два вида: осознанную, или *эксплицитную,* и неосознанную, или *имплицитную*. Более ранние названия для этих видов памяти встречаются в литературе как *декларативная* и *процедурная.* Декларативная память обеспечивает хранение информации, которая может быть четко сформулирована. Она, в свою очередь, делится на *эпизодическую* (связанную с индивидуальными для каждого человека событиями) и *семантическую* (смысловую) память. Процедурная память определяет сохранение последовательности действий при обучении разнообразным навыкам (процедурам) и не всегда может быть описана словами, поскольку люди часто не в состоянии четко сформулировать, что они запомнили, обучаясь ездить на велосипеде, играть на скрипке, кататься на коньках, водить машину.

*Классические условные рефлексы* первым описал в начале XX века русский физиолог И.П. Павлов (1949). Он увидел в них простейшую форму обучения, при которой образуется ассоциативная связь между двумя событиями. Первым событием является *безусловный рефлекс* — врожденная реакция организма на специфический для него раздражитель (например, выделение слюны при появлении пищи в полости рта или сосательный рефлекс у новорожденных, заключающийся в возникновении сосательных движений у младенца при помещении соска в рот).

Вторым событием является *условный сигнал*. Условным сигналом может стать любой раздражитель, который многократно сочетается с безусловным рефлексом. В первом предъявлении этот раздражитель будет *индифферентным* (незначимым) для субъекта. Однако в процессе многократного сочетания условного раздражителя с безусловным рефлексом между ними образуется ассоциативная связь — *условный рефлекс*.

В результате выработки условного рефлекса индифферентный раздражитель становится условным, т. е. приобретает способность вызывать реакцию, подобную безусловной. Например, звон посуды на кухне перед обедом вызывает у человека выделение слюны. Для того чтобы образовалась условная связь, т. е. возникло обучение, необходимы некоторые условия. Например, условный раздражитель должен предшествовать безусловному, причем промежуток времени между ними не должен быть ни слишком коротким, ни слишком длинным.

Э. Кандэл описал некоторые аспекты выработки условного рефлекса на клеточном уровне у морской улитки аплизии. Удобство исследования этого животного связано с тем, что его центральная нервная система содержит всего около 20 тыс. нейронов. В поведенческий репертуар аплизии входят несколько простых рефлексов, из которых лучше всего изучено рефлекторное втягивание жабры, служащей органом дыхания. Обычно животное втягивает жабру, когда раздражитель воздействует на противоположный участок тела — на мантийный выступ или сифон, которые иннервируются собственными группами сенсорных нейронов. Каждая из этих групп прямо контактирует с мотонейронами жабры, а также с различными типами возбудительных и тормозных интернейронов, образующих синапсы с мотонейронами. Было обнаружено, что на основе рефлекса втягивания жабры можно выработать условный рефлекс. Слабое тактильное раздражение нервного пути, обслуживающего сифон, исследователи сочетали с ударом электрическим током по хвостовой части аплизии. В качестве контроля при этом использовали нервный путь, обслуживающий мантийный выступ. Контрольный нервный путь раздражали столько же раз, сколько и экспериментальный, но при этом раздражение не сочетали с электрическим ударом хвоста. После пяти сочетаний ответ на раздражение сифона (нервного пути, подвергавшегося обучению) становится сильнее, чем ответ на раздражение мантии (нервный путь, не участвующий в обучении). Таким образом, вырабатывается *дифференцировка*, при которой запоминается подкрепляемое поведение.

Стимуляция сенсорных нейронов, связанных с сифоном или с мантийным выступом, активирует интер- и мотонейроны, следствием чего является рефлекторное втягивание жабры. Безусловное подкрепляющее раздражение «хвоста» активирует многие группы клеток, включая те, которые вызывают и движение жабры. Среди них не менее трех групп модулирующих нейронов. Они влияют на сенсорные нейроны, связанные как с сифоном, так и с мантийным выступом, и вызывают усиление выделения нейромедиатора из терминалей сенсорных нейронов. Такое усиление выброса медиатора называется *пресинаптическим облегчением*. Оно составляет основу неассоциативной формы обучения, называемой сенситизацией.

*Сенситизация* — повышение чувствительности к стимулу, с которым организм встречался ранее. Благодаря этой простейшей форме обучения животное увеличивает разнообразие своих реакций, прежде всего на действие вредного раздражителя. Поскольку оно не требует сочетания раздражителей, то не является ассоциативным.

Уже отмечалось, что при формировании условного рефлекса индифферентный раздражитель должен опережать безусловный на некоторый критический промежуток времени. Увеличение или уменьшение последнего ведет к ухудшению результатов обучения.

Специфика временных характеристик условного рефлекса втягивания жабры отчасти определяется конвергенцией условного и безусловного раздражителей на одном нейроне. Безусловный раздражитель представлен в сенсорных клетках влиянием модулирующих нейронов. Условный раздражитель представлен в этих же нейронах их собственной активностью.

Э. Кандэл обнаружил, что модулирующие нейроны, активированные безусловным раздражением «хвоста», вызывают большее пресинаптическое облегчение сенсорных нейронов, если сенсорные нейроны незадолго до этого генерировали потенциалы действия в ответ на условный раздражитель. Это свойство пресинаптического облегчения получило название *зависимого от активности*. На клеточном уровне оно требует тех же самых временных отношений, что и обучение на поведенческом уровне и, возможно, лежит в его основе.

Последовательность процессов при имплицитном обучении можно описать таким образом. При прохождении электрического импульса в пресинаптической терминали серотонин выходит в синаптическую щель и связывается с рецептором на постсинаптической мембране, активирующем фермент аденилатциклазу. Этот фермент превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Последний является внутриклеточным вторичным посредником, функция которого состоит в активации протеинкиназы.

*Киназы* — ферменты, фосфорилирующие другие белки, что приводит к изменению их активности. Активация протеинкиназы в нейронах ведет к фосфорилированию белков каналов в клеточной мембране, через которые транспортируются ионы калия (К+). Фосфорилирование этих белков уменьшает ионный ток калия внутрь клетки, который обычно реполяризует ПД. Уменьшение калиевого тока продлевает ПД, обеспечивая тем самым большую продолжительность активного состояния кальциевых каналов, что позволяет проникнуть в синаптическую терминаль большему количеству кальция (Ca2+). Кальций участвует в высвобождении медиатора из везикул и проникновении его в синаптическую щель. Таким образом, результатом является увеличение нейромедиатора и более выраженная реакция.

Медиатор (в данном случае, серотонин) способствует перемещению везикул из мест их резервных скоплений к тем участкам мембраны, где они изливают свое содержимое в синаптическую терминаль. Это облегчает выделение следующей порции медиатора, не зависящее от притока в клетку кальция. При этом цАМФ действует параллельно с другим вторичным посредником — протеинкиназой С, которая также активируется под влиянием серотонина. Возбуждение нейрона непосредственно перед безусловным раздражением вызывает в нем ряд сдвигов, приводящих к поступлению натрия и кальция в клетку и выходу из нее калия, что приводит к возникновению ПД.

ПД имеют критическое значение для имплицитного обучения из-за влияния на ток кальция внутрь сенсорных нейронов. Оказавшись в клетке, кальций связывает белок кальмодулин, который усиливает активацию аденилатциклазы под действием серотонина. Когда комплекс кальция с кальмодулином связывается с аденилатциклазой, усиливается образование цАМФ. Это свойство аденилатциклазы заставляет рассматривать ее в качестве центрального пункта конвергенции сигналов от условного и безусловного раздражителей. Таким образом, условный и безусловный раздражители представлены внутри клетки конвергенцией двух сигналов (кальция и серотонина) на одном и том же ферменте. Эти процессы происходят в тех сенсорных и моторных областях мозга, которые участвуют в работе имплицитной памяти.

Нервные сети изменяются в результате собственной активности. Недавно обнаружены немедленные ранние гены, которые быстро активируются короткими вспышками ПД. Они кодируют белки, регулирующие экспрессию других генов, тем самым способствуя стойкому изменению генной экспрессии, что может являться механизмом запоминания.

Экспрессия генов влечет биохимические изменения, следствием которых является перестройка на уровне синаптических контактов. Возможны два типа таких изменений: 1) смещение соотношения числа активных и пассивных синапсов в сторону преобладания первых; 2) образование новых синаптических связей. До сих пор нет точного ответа, какое из этих изменений является основным в процессе обучения.

Одним из возможных механизмов формирования следа памяти может быть появление новых нейронов из стволовых клеток. Показано, что стволовые клетки могут мигрировать и внедряться в префронтальную кору или гиппокамп, дифференцируясь в этих структурах в нейроны.