

© Пальцын А.А., 2019

УДК 616-092

Пальцын А.А.

Запоминание и забывание

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, г. Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»,
123995, г. Москва, Россия, Баррикадная ул., д. 2/1

В обзоре, минуя психологические аспекты сложного явления – памяти, предпринята попытка представить в сжатом виде физиологию и морфологию современного представления о проблеме. Почти полутравековая история научных предположений и знаний о механизмах памяти содержит замечательные открытия, которые должны быть использованы и используются для разумной организации общения, социальных связей, культуры, быта, труда, отдыха и лечения людей. Материалистическая идея, о том, что память представляет собой комбинацию связей между нейронами, возникшая вначале как мудрое предположение Бэйна, Кахаля, Павлова, Хэбба, во второй половине XX века оказалась подтвержденной многими разнообразными и хитроумными экспериментальными доказательствами, частично представленными в статье. Все, связанные с памятью варианты поведения и состояния животных и человека находят объяснения в процессах, развивающихся в синапсах. Сугубо медицинское значение памяти заключается в том, что различные виды её недостаточности – постоянный и, часто, существенный дефект, отягощающий любое старение, даже протекающее без грубых когнитивных нарушений. Расстройства памяти – важнейший отрицательный компонент многих наследственных и нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: мозг; память; синапсы; сон.

Для цитирования: Пальцын А.А. Запоминание и забывание. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4): 123-129.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.123-129

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2019

Paltsyn A.A.

Memorizing and forgetting

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltijskaya 8, Moscow 125315, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russia

The almost sesquicentennial history of scientific hypotheses and knowledge of the mechanisms of memory contains remarkable discoveries that should be used and are used for rational organization of communication, social relations, culture, life, work, leisure, and curing of people. The materialistic idea that memory is a combination of interneuron connections emerged for the first time as a wise hypothesis of Bain, Cajal, Pavlov, and Hebb in the second half of the 20th century. This hypothesis has been confirmed by many diverse and ingenious experimental evidence partially presented in this article. All memory-related variations of behavior and condition of animals and humans can be explained by processes developing in synapses. A specifically medical significance of memory is that various types of memory insufficiency are a permanent and often a considerable defect aggravating any aging even not associated with a severe cognitive impairment. Moreover, memory impairment is the most important negative component of many hereditary and neurodegenerative diseases.

Keywords: brain; memory; synapses; sleep.

For citation: Paltsyn A.A. Memorizing and forgetting. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2019; 63(4):123-129. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.123-129

For correspondence: Paltsyn A.A., e-mail: lrrp@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 02.04.2019

В обзоре, минуя психологические аспекты сложного явления — памяти, сделана попытка представить в сжатой форме физиологию и морфологию современного представления о проблеме.

Идею о межклеточных контактах нейронов как структурной основе памяти впервые выдвинул шотландский ученый Alexander Bain. В замечательной книге «Ум и тело» [1] он писал: «для каждого акта памяти, каждого возникновения мысли, необходима особая группировка, особый вариант клеточных соединений». Современники не смогли оценить и принять идею Bain'a. Она оставалась незамеченной более 20 лет до появления подобных высказываний Сантьяго Кахаля, основанных на его опыте изучения отростков нервных клеток [2]. Выдержки из этого текста Кахаля на испанском можно прочесть на английском в переводе соотечественника Кахаля Delgado-García [3]. Кахаль писал об изменении межнейронных связей в юношеские годы соответственно образованию и привычкам. *Предположения* Бэйна и Кахаля оказались пророческими, блестяще *оправданными гипотезами* в результате изобретения И.П. Павловым метода условных рефлексов и исследований, выполненных этим методом. Физиологические основы условного рефлекса — элементарного акта возникновения памяти, были тщательно и убедительно разработаны Павловской школой. Иван Петрович доказал, что системы условнорефлекторных связей, их комплексы лежат в основе ассоциативного механизма научения, формирования навыков, привычек и жизненного опыта в целом. В статье 1932 г. «Ответ физиолога психологам» [4] И.П. Павлов писал: «При обычной процедуре образования прочного условного рефлекса прохождение волны возбуждения из соответствующей корковой клетки к центру безусловного раздражителя есть основное условие более или менее постоянного объединения двух нервных пунктов. Относительно факта постепенного усиления условного эффекта при процессе его образования нужно сказать, что всё дело заключается во всё большем концентрировании раздражения и затем, может быть, в постепенном проторении пути между связываемыми пунктами центральной нервной системы (подчеркнуто мной). И.П. Павлов, почему-то писал о «пути» между связываемыми пунктами нервной системы и не использовал, известное ему, слово «синапс». Скорее всего, из желания сделать текст понятным более широкому кругу читателей.

Дальнейшее развитие идеи о связи памяти с синапсами принято видеть в представлениях канадского физиолога Дональда Хебба, изложенных в его книге «Организация поведения» [5]. Он, по сути, переписал идею И.П. Павлова, но с использованием слова — синапс. Умозрительно объяснил, что стимул первич-

но недостаточный для того, чтобы вызвать опосредованный синапсом ответ, при повторных включениях или сочетаниях с действенным стимулом модифицирует этот синапс и становится достаточным для ответной реакции. Модификацию он *умозрительно* описывал разрастанием и увеличением площади контакта синапса с постсинаптической клеткой. Вот перевод Хебба: «Эффективность клетки А в итоге метаболических изменений, связанных с многократным включением клетки Б, — увеличивается». Это объяснение закрепилось в литературе и стало популярным под названиями: «синапсы Хебба», «постулат Хебба». Таким образом, объяснение памяти синаптической пластичностью возникло и долгое время оставалось умозрительным, замечательной, но не доказанной догадкой. В 1967 г. появилось экспериментальное подтверждение идеи. Норвежский исследователь Terje Lømo и его научный руководитель описали явление долговременной потенциации — ЛТР [6]. Кратковременная (длительностью до 10 с) стимуляция током нейронов зубчатой извилины гиппокампа вызывала продолжительное (до 10 ч) усиление активности этих нейронов. Позже выяснилось, что состояние потенциации может длиться неделями. Поскольку в то время уже знали, что гиппокамп — структура, ответственная за память, вполне правдоподобно предположили, что ЛТР — механизм образования памяти. «Претензия» ЛТР на механизм памяти подкрепляется строгой специфичностью реакции, т.е. развитием её только в стимулированных клетках и не распространением на соседние нейроны. Повторные стимуляции увеличивают продолжительность состояния ЛТР, что соответствует представлению о кратковременной и долговременной памяти. Другая форма зависимого от активности изменения синаптической связи, выражающаяся её ослаблением (сравнительно с состоянием до воздействия) получила название долговременной депрессии (LTD). Поведенческая роль ЛТР и LTD существенно зависит от области мозга, где они развиваются. В коре они проявляются слуховыми, зрительными и двигательными изменениями. Ответ в виде ЛТР или LTD может определяться частотой стимулирующего воздействия. Так в гиппокампе снижение частоты стимула меняет результат с ЛТР на LTD. LTD заявляется как тип синаптической пластичности характерный для коры мозжечка [7]. LTD развивается и в неокортексе, гиппокампе, стриатуме, когда кратковременная возбуждающая стимуляция увеличивает концентрацию Ca^{2+} в постсинаптических нейронах в меньшей степени, чем необходимо для ЛТР [8].

F. Engert и T. Bonhoeffer [9] показали экспериментом *in vitro*, что после индукции ЛТР в CA1 области

гиппокампа на постсинаптическом дендрите появляются новые шипики. Также *in vitro* методом двухфотонной микроскопии нейронов CA1 из мозга крысы окрашенных GFP была сделана [10] фоторегистрация появления на дендрите «филоподия-подобных» выпячиваний высотой менее 5 мкм на расстоянии около 50 мкм от стимулирующего электрода. Выпячивания не появлялись при блокаде NMDAR (N-methyl-D-aspartate – Receptors).

Показано, что закрытие одного глаза у мышей увеличивает число шипиков на апикальных дендритах пятого слоя пирамид зрительной коры, обслуживающих другой глаз. Восстановление бинокулярного зрения возвращает динамику образования шипиков к исходному уровню. Однако повышенное содержание шипиков на испытуемых дендритах сохраняется. При повторном закрытии того же глаза скорость добавления шипиков не увеличивается. Получается, что дополнительные шипики есть структурное выражение памяти о повышенной нагрузке и субстрат, позволяющий быстрее справиться с повторной нагрузкой [11]. Такие же, по сути, результаты публиковались при исследовании других проявлений памяти. Методом оптогенетики было показано, что забывание, полученной в курсе обучения информации, сочеталось с уменьшением размера и исчезновением шипиков [12]. Это доказывает, что структуры-носители информации не клетки, а синапсы и шипики. Следовательно, структурно энграмма памяти представляет собой комбинацию шипиков, а детальнее – комплекс, расположенных на них синапсов.

Чрезвычайная морфологическая сложность нейрона, сравнительно с другими клетками, резко выраженная морфологическая поляризация, обуславливают внутриклеточную гетерогенность в регуляции экспрессии генов. Отростки нейрона многократно превышают диаметр перикариона и могут иметь до 200 000 контактов (например, нейроны Пуркинье) с другими клетками. Присутствие рибосом в дендритах обуславливает тот факт, что неизбежно возникающие различия в стимуляции этих синапсов создают локальную внутриклеточную разницу в трансляции мРНК [13].

В 2014 г. в журнале Nature была опубликована статья [14] с убедительным доказательством роли LTP и LTD в механизмах запоминания и забывания. На крысах, методом оптогенетики было показано, что ассоциативная память о состоянии страха может быть инактивирована LTD и реактивирована LTP. Болевое воздействие на конечности сочетали с оптогенетической стимуляцией амигдалы в режимах LTD и LTP.

Попытки критической переоценки роли синапсов в механизмах памяти предпринимаются до сих пор [15,

16]. Это естественно для живой, развивающейся науки. Однако аргументы «просинаптически» настроенных исследователей [17] кажутся убедительнее. Например, Е.И. Захарова с сотрудниками описали положительную корреляцию активности в синаптических субфракциях ключевого фермента холинергических нейронов коры холинацетилтрансферазы со способностью к обучению [18]. Сравнительно недавно – апрель 2018 г., в журнале Science появился результат замечательного исследования сотрудников Сеульского университета под руководством В.К. Kaang [19]. На осуществление этого эксперимента авторы потратили около 10 лет. В гиппокамп (CA3) мышей вводили с помощью вируса рекомбинантную ДНК, кодирующую экспрессию зеленого флуоресцентного белка в нейронах с энграммой памяти. У животных вырабатывали условный рефлекс связывающий окружение, в которое их помещали, с сильным или слабым электрическим шоком. При действии только условного раздражителя (памяти, но не тока) у подопытных мышей энграмма памяти (зеленая флуоресценция) появлялась в CA1 нейронах. Диаметр дендритов и плотность расположения шипиков на зеленых нейронах были больше, чем на неокрашенных. Ситуации, соответствующие действию слабого и сильного шока, не отличаясь по числу задействованных нейронов, отличались диаметром дендритов и плотностью расположения синапсов (шипиков). Связи были мощнее после условного рефлекса на сильный шок.

Таким образом, сегодня трудно допустить, что формирование и сохранение памяти определяются чем-то иным, а не изменениями в силе синаптических связей между нейронами ЦНС, но не какими-либо другими из содержащихся в мозге клеток. Непостоянство таких связей, необходимость их изменений и способность к ним – неперемное условие сохранения жизни, называемое синаптической пластичностью. Ею обуславливается возможность обучения, т.е. приобретения и утраты памяти. Её нарушения лежат в основе неврологических расстройств. Для обеспечения сложных мыслительных и поведенческих реакций за счет синаптической пластичности постоянно формируются и перестраиваются ансамбли нейронов.

Одним из наиболее важных молекулярных механизмов таких перестроек, медиатором химической синаптической передачи нервного импульса между клетками является глутамат и связываемый им рецептор – NMDAR. Он – главный инструмент синаптической пластичности и, соответственно, обучения и памяти. Но, в то же время, избыточная активация этого рецептора, повышая приток Ca^{2+} , формирует эксайтотоксичность – причину нейродегенеративных рас-

стройств. Поэтому антитела к глутамату могут оказывать нейротропное действие при нарушениях памяти у стареющих животных, нормализовать обмен дофамина и заслуживают внимания в качестве перспективы лечения нейродегенерации [20].

Обусловленный NMDAR ответ может быть причиной, как здоровья, так и гибели нейронов. Продолжительное время различие эффектов объясняли только нормальной или избыточной концентрацией Ca^{2+} . Позже выяснилось, что причина различия заключается в расположении рецептора. Стимуляция синаптических NMDAR оказывает нейротропное действие, а экстраинаптических — губительна для клеток. Последние, как показало иммуно-электронно-микроскопическое и цитохимическое исследования, расположены или перисинаптически: около 100 нм от синапса иногда дальше, но на шипике, или совсем далеко: на дендрите или аксоне [21]. Различный эффект стимуляции тех и других объясняется тем, что активируются геномные программы с противоположным действием на внутриклеточные сигнальные пути. Активация синаптических NMDAR, распространяясь в ядро, включает геномные программы, повышающие устойчивость митохондрий нейрона, уменьшающие экспрессию про-апоптотических факторов, в том числе каспаз, стимулирующих антиоксидантную защиту. Экстраинаптические NMDAR — антагонисты синаптических NMDAR — будучи активированными, нарушают связи синапсов с ядром, баланс про- и антифункциональной импульсации, адекватность перехода в клетки Ca^{2+} и адекватность включения генома.

Нарушения синаптического-экстраинаптического баланса считается важным моментом в нейрональной дисфункции при ишемии, а также при развитии нейродегенеративных болезней. Такие нарушения обнаружены при инсульте, травме мозга, болезнях Хантингтона и Альцгеймера и должны учитываться в терапевтических стратегиях [22].

Во многих областях мозга отростки астроцитов тесно прилегают к синапсам вообще и глутаматным, в частности. Специфический трансмиттер астроцитов D-серин является модулятором NMDAR, агонистом глутамата. Одно из доказательств сказанного — эксперимент Oliek с сотрудниками [23]. Нейроны супраоптического ядра гипоталамуса девственных крыс окружены плотным слоем астроцитов. Цитохимическим анализом авторы показали, что в этой области высок уровень D-серина и он является здесь единственным эндогенным лигандом NMDAR. У лактирующих животных астроцитарное окружение нейронов и синапсов существенно снижается и снижается постсинаптический ток возбуждения. В другом эксперименте груп-

пы Oliek снижение концентрации D-серина в синаптической щели (лактация) уменьшало число активированных NMDA-рецепторов и, следовательно, приток кальция в нейроны. Из-за недостатка кальция вместо, свойственной девственному животному LTP, развивалась LTD [24].

Многочисленными (почти 5000 обзоров в PubMed в конце 2018 г.) более поздними исследованиями было определено, что регуляция NMDAR разносторонняя со многими аллостерическими модуляциями. Сегодня практически перспективным способом влияния на состояние памяти представляется регуляция продукции D-серина — главного эндогенного ко-агониста для NMDAR активации. Наиболее существенные результаты в этом направлении получены группой ученых Сорбонны под руководством Billard, обнаруживших возможность исправлять D-серином возрастной дефицит памяти. Они показали, что снижение тканевого уровня аминокислоты обуславливается меньшей продукцией фермента серин-рацемазы [25]. У стареющих крыс линии LOU/C не снижается экспрессия серин-рацемазы. Этим объясняют сохранение у животных уровня D-серина, активации NMDAR. У них не обнаруживают возрастного дефицита памяти, связанного с CA1 областью гиппокампа. Отсутствие признаков окислительного стресса у старых животных этой линии указывает на то, что нарушения обмена D-серина провоцируются реактивными формами кислорода [26]. И, наоборот, фенотип серин-рацемазы негативных мышей напоминает шизофрению: атрофия коры, сглаживание и снижение плотности шипиков на дендритах, когнитивные нарушения [27]. Лечение таких мышей (взрослых) D-серином в значительной мере устраняло патологические изменения. Важность сохранения стабильности функции серин-рацемазы выражается тем фактом, что с её нарушением связывают когнитивный дефицит возрастной — гиподисфункция, а также когнитивный дефицит при болезни Альцгеймера — но в этом случае выражающийся гиперфункцией [28].

Какие изменения, создаваемые в нервных клетках сигналами внешней среды, превращаются в код памяти? Это могут быть изменения в экспрессии ионных каналов, меняющие возбудимость нейронов и их потенциалы действия. Изменения внешней или внутренней среды организма структурно могут выразиться появлением новых шипиков и отростков или ретракцией и удалением старых. Комплекс всех молекулярных и клеточных изменений в группе нейронов, занятых в событии создают энграмму памяти, определяющую поведение.

Замечательное свойство организма — память имела бы в жизни вообще и жизни человека, в особенно-

сти, гораздо меньшее значение и адаптационную ценность, если бы не было забывания. Человек не только помнит, но и думает, а для этого нужно обобщать, абстрагировать, т.е. даже помня что-то, волевым усилием заставить себя временно «забыть» это что-то для решения интеллектуальной задачи. Поскольку объем памяти ограничен, забывание имеет первостепенное значение для удаления из мозга утратившей актуальности информации. Таким образом, забывание расширяет приспособительные возможности поведения. У млекопитающих гибкость поведения связывают с префронтальной корой. В этой области мозга включением активного забывания может подавляться не нужная в данный момент, мешающая принять правильное решение память [29, 30]. Это делает забывание равноценным запоминанию фактором поведенческой гибкости животного. Природа поручила памяти не просто хранение информации, но оптимальное для выживания использование этой информации. Если бы мы помнили всё, что было вчера до мельчайших подробностей, у нас исчезла бы возможность воспринимать происходящее сегодня. Всеобщий принцип гомеостаза, конечно, распространяется и на память. Понятно, что важнейшим инструментом регулирования памяти в мозге является механизм удаления неиспользуемой информации – «активное забывание» [31]. Оно осуществляется деградацией молекулярных и клеточных следов памяти. Временная характеристика этого процесса выражается кривой Эббингауза, созданной им в экспериментах на себе и опубликованной ещё в 1885 г. По Эббингаузу неактуальная информация забывается примерно на 70% уже через 9 ч, затем скорость забывания снижается и через месяц в памяти сохраняется около 20% информации [31]. Конечно это грубая схема, поскольку есть различные типы памяти и скорости забывания. Пассивное забывание мыслится не связанным со способностью мозга целенаправленно разрушать запомненное. В то же время, всё известное о памяти и, в частности, изложенное выше, свидетельствует, что память – это субстрат, структура. Все биологические структуры подвержены конститутивному молекулярному обновлению. В нем видится механизм пассивного забывания. После, прекращения действия фактора, повлиявшего на формирование структуры, продолжающееся всю жизнь молекулярное обновление, протекающее уже без участия того фактора, может обновить структуру с изменением. В результате утратится, закодированная структурой память. Активное забывание связывают с механизмом запоминания, обучения, в который вовлекаются структуры, уже участвующие в ранее созданных, энграммах памяти. Вовлечение таких структур в образование новых энграмм

снижает или устраняет их возможность поддерживать старые энграммы. Здесь различают два варианта. Забывание временное с сохранением энграмм памяти и способности вспомнить забытое при изменении условий. Забывание с разрушением ранее созданных, энграмм – необратимое.

Забывание – одна из жизненно-важных функций сна [32]. Во сне происходит освобождение от неактуальной «замусоривающей» информации. В информационном потоке разделяются «сигнал» и «шум». Это специфическое забывание необходимое для оптимизации сенсорно-моторных синапсов, их рациональной «перезагрузки» для эффективного обучения. Дефицит такого забывания составляет основу интеллектуальной недостаточности и проблем умственного (психического) здоровья. Различают стадию медленного (non-rapid eye movement - NREM) и быстрого (rapid eye movement – REM) сна. По времени первая занимает около 80% общей продолжительности сна [33]. Медленный сон характеризуется низкой частотой ЭЭГ, снижением эмоциональности, ясности, упрощенностью сознания, преимуществом парасимпатической системы (снижением сердечного ритма и частоты дыхания). Быстрый сон ближе к состоянию бодрствования. Повышается частота ЭЭГ, эмоциональность сознания, мышечный тонус, ритм сердца и дыхания.

В 1983 г. Лауреат Нобелевской премии Крик с Митчисоном опубликовали гипотезу [34], что в фазу быстрого сна в нейронных сетях коры происходит процесс обратный механизму запоминания – ослабление связей необязательных, затрудняющих доступ к жизненно важными связям. Предположения Крика и Митчисона впоследствии были подкреплены экспериментами. Так Derégnaucourt с сотрудниками [35] обнаружили, что у обучающихся пению, молодых австралийских птиц – зебровых зябликов сложность песни в течение дня возрастала. Сон каждую ночь уменьшал сложность песни, причем правильные элементы сохранялись, а шумы исчезали. Однако, согласно уточняющим данным гипотеза Крика и Митчисона справедлива для сна вообще, но её связь конкретно с быстрым сном пока не убедительна [36]. REM – сон сохраняет и укрепляет кратковременную память в гиппокампе. Она «стирается» после перемещения в кору, освобождая синапсы краткосрочного хранилища – гиппокампа для кодирования новых объемов памяти [32].

Сегодня при утвердившемся мнении, что сон способствует решению творческих задач, существуют противоречия в том какой вид сна: быстрый или медленный, обеспечивает эту способность. Очень вероятно, что эти противоречия только теоретические, а реаль-

но для творчества равнозначны оба вида сна. Медленный сон важен для абстрагирования, выделения сути информации. А повышенная возбудимость и фрагментарность мысли при быстром сне — идеальное условие для формирования новых, нестандартных связей между порциями (блоками) информации. Иными словами, для озарений, часто бывающих парадоксальными [37].

При обучении, в состоянии бодрствования, происходит образование синаптических связей. Их стабилизация может достигаться как во время бодрствования, так и во сне. Однако направленное ослабление и утрата синапсов, также необходимые для эффективного обучения, специфичны для сна, и дефектность последнего процесса обуславливает различные формы интеллектуальной недостаточности. Сон — занятие опасное, повышающее вероятность гибели животного. Тем не менее, в эволюции он закрепился и развился в большое разнообразие форм: спячка с понижением температуры и скорости обмена, сон одним полушарием мозга попеременно у морских млекопитающих, сон в полете — всё это убедительное свидетельство того, что преимущества сна перекрывают его недостатки. Наиболее вероятно, что забывание тот эволюционный фактор, который обусловил появление и развитие явления — сон. Сегодня имеется много указаний на то, что резкое уменьшение во сне информационного потока из окружающего мира позволяет рассортировать полученную перед сном информацию на забываемый «шум» и запоминаемый «сигнал». По поводу механизмов дифференцировки «шума» и «сигнала» предложено много теорий, даже для краткого изложения которых авторам (Rasch'y и Bogn'y) [38] пришлось написать огромный обзор (86 страниц, 1358 ссылок!). Есть указания, что ни «шум», ни «сигнал» вначале не связаны с синтезом нового белка, а лишь с изменением актина в цитоскелете, обусловленного фосфорилированием [39]. В обобщающей повествовательной форме можно констатировать, что «шум» и «сигнал» различаются, скорее всего, прочностью сформировавшихся в период бодрствования связей. То, что возбуждалось реже или слабее и менее эмоционально спящий мозг относит к «шуму» и забывает. А то, что возбудилось настолько, что достигло порога «сигнала», выходит на молекулярный уровень, достаточный для трансляции, и запоминается [39]. Эта общая для работы мозга схема особо выразительно осуществляется в гиппокампе — своеобразном «фильтре» информации. Запомненная информация во время сна перемещается на долговременное хранение и использование в кору, а не достигшая порога актуальности — забывается. Синхронная консолидация корковых энграмм памяти со «стирани-

ем» энграмм гиппокампа освобождает синапсы гиппокампа для восприятия новых данных [33]. Получается, что сон равно необходим как для запоминания, так и для забывания. Ещё одной функцией гиппокампа является запоминание и кодирование окружающего пространства (пространственная память), в связи с чем он активируется всякий раз, когда необходимо удержать в фокусе внимания внешние ориентиры, определяющие вектор поведения.

Есть сообщение, что одинаково высокая способность формирования кратковременной и долговременной памяти свойственны лишь небольшой доле животных. У большинства же корреляции этих способностей не обнаружено [40].

Приспособление к среде обеспечивается множеством, созданных эволюцией, структурных и функциональных свойств организмов. Их изошренная и, в то же время поразительно естественная, гармония со средой бесконечно превышает все создания человека. Даже современного — много преуспевшего в разгадке и изобретении «чудес». Самый действенный стимул научного исследования, по-видимому, есть, и всегда будет, удивление и восхищение созданиями Природы. Основанное на памяти великолепие приспособления живых существ к жизни на живой Земле — ещё одно свидетельство красивой и мудрой простоты Эволюции.

Литература

4. Павлов И.П. *Рефлекс свободы*. 2011; 202-37.
18. Захарова Е.И., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Монаков М.Ю., Дудченко А.М., Специфичность холинергических механизмов обучения и памяти у крыс с различным уровнем способностей к пространственному обстановочному обучению в водном лабиринте Морриса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 4: 13-20.
20. Грудень М.А., Давыдова Т.В., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Ветрилэ Л.А., Morozova-Roche L.M.A., Sewell R.D.E. Нейропротекторные эффекты антител к глутамату при нарушениях памяти, индуцированных олигомерами провоспалительного белка S100A9, у стареющих животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 4: 13-20.
40. Захарова Е.И., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Монаков М.Ю., Дудченко А.М. Независимость механизмов кратковременной и долговременной памяти в пространственной обстановочной модели обучения в водном лабиринте Морриса. *Патогенез*. 2018; 3: 147-50.

References

1. Bain, Alexander. *Mind & Body*. 1873. New York: D. Appleton & Company/
2. Cajal S.R. The croonian lecture. La fine structure des centres nerveux *Proceedings of the Royal Society of London* 1894. 55, 444-68.
3. Delgado-García J.M. Cajal and the conceptual weakness of neural sciences. *Front. Neuroanat.* 2015; 9:128.

4. Pavlov IP. *Reflex of freedom. [Refleks svobody]*. 2011, 202-237. (in Russian)
5. Hebb, Donald. *The Organization of Behavior*. 1949. New York: Wiley & Sons.
6. Andersen, P. Lomo, T. Control of hippocampal output by afferent volley frequency. *Prog. Brain Res.* 1967; 27: 400–12.
7. Ito M. Long-term depression. *Annu Rev Neurosci* 1989; 12: 85-102.
8. Artola A, Singer W. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends Neurosci.* 1993; 16: 480-7.
9. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature.* 1999 May 6; 399(6731): 66-70.
10. Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science.* 1999 Mar 19; 283(5409): 1923-7.
11. Hofer SB, Mrsic-Flogel TD, Bonhoeffer T, Hübener M Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. *Nature.* 2009 Jan 15; 457(7227): 313-7.
12. Hayashi-Takagi A, Yagishita S, Nakamura M, Shirai F, Wu YI, Loshbaugh AL, et al. Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature.* 2015; 525(7569): 333–8.
13. Wang DO, Martin KC, Zukin RS. Spatially restricting gene expression by local translation at synapses. *Trends Neurosci.* 2010; 33(4): 173–82.
14. Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y., Malinow, R. Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* 2014; 511, 348–52.
15. Gallistel C.R., Balsam P.D. Time to rethink the neural mechanisms of learning and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014; 108, 136–44.
16. Trettenbrein P. C. The demise of the synapse as the locus of memory: a looming paradigm shift? *Front. Syst. Neurosci.* 2016; 10:88.
17. Jesse J, Langille, Richard E. Brown. The Synaptic Theory of Memory: A Historical Survey and Reconciliation of Recent Opposition. *Front. Syst. Neurosci.*, 26 October 2018.00052.
18. Zakharova, Storozheeva Z.I., Proshin A.T., MonakovM. Yu., Dudchenko A.M. Specificity of cholinergic mechanisms of learning and memory in rats with different levels of ability contextual learning in the Morris water maze. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2018; 62(4): 13-20. (in Russian)
19. Choi JH, Sim SE, Kim JI, Choi DI, Oh J, Ye S et al. Interregional synaptic maps among engram cells underlie memory formation *Science.* 2018 Apr 27; 360(6387): 430-5.
20. Gruden M.A., Davydova T.V., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Vetriele L.A., Morozova-Roche L.M., Sewell R.D.E. [Neuroprotective effects of glutamate antibodies on memory impairment induced by proinflammatory S100A9 protein oligomers in aging animals]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]* 2017, №4, 13-20. (in Russian)
21. Petralia RS1, Wang YX, Hua F, Yi Z, Zhou A, Ge L et al. Organization of NMDA receptors at extrasynaptic locations. *Neuroscience.* 2010 Apr 28;167(1):68-87.
22. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Oct;11(10):682-9.
23. Olier S.H.R. Piet R. Poulain D.A Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. *Science.* 2001; 292: 923-926.
24. Panatier A1, Theodosis DT, Mothet JP, Touquet B, Pollegioni L, Poulain DA et al. Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell.* 2006 May 19;125(4):775-84.
25. Billard JM. Serine racemase as a prime target for age-related memory deficits. *Eur J Neurosci.* 2013 Jun; 37(12):1931-8.
26. Billard JM. D-Serine in the aging hippocampus. *J Pharm Biomed Anal.* 2015 Dec 10;116:18-24.
27. Coyle JT, Balu DT The Role of Serine Racemase in the Pathophysiology of Brain Disorders. *Adv Pharmacol.* 2018;82:35-56.
28. Billard JM. Changes in Serine Racemase-Dependent Modulation of NMDA Receptor: Impact on Physiological and Pathological Brain Aging. *Front Mol Biosci.* 2018 Nov 28;5:106.
29. Norman KA, Newman EL, Detre G. A neural network model of retrieval-induced forgetting. *Psychol. Rev.* 2007;114:887–953.
30. Bekinschtein P, Weisstaub NV, Gallo F, Renner M, Anderson MC A retrieval-specific mechanism of adaptive forgetting in the mammalian brain. *Nat Commun.* 2018 Nov 7;9(1):4660.
31. Davis R. L., Zhong Y. The biology of forgetting -A Perspective. *Neuron* 2017, 95, 490–503.
32. Poe G.R. Sleep Is for Forgetting *J Neurosci.* 2017 Jan 18; 37(3): 464–473.
33. Langille. J. J. Remembering to Forget: A Dual Role for Sleep Oscillations in Memory Consolidation and Forgetting. *Front. Cell. Neurosci.*, 12 March 2019 |.00071.
34. Crick F, Mitchison G. The function of dream sleep. *Nature.* 1983 Jul 14-20;304(5922):111-4.
35. Derégnaucourt S, Mitra PP, Fehér O, Pytte C, Tchernichovski O B How sleep affects the developmental learning of bird song. *Nature.* 2005 Feb 17;433(7027):710-6.
36. Rasch B, Born J About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013 Apr;93(2):681-766.
37. Lewis PA, Knoblich G, Poe G How Memory Replay in Sleep Boosts Creative Problem-Solving. *Trends Cogn Sci.* 2018 Jun;22(6):491-503.
38. Rasch B, Born J About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013 Apr;93(2):681-766.
39. Seibt J, Frank M. G. Primed to Sleep: The Dynamics of Synaptic Plasticity Across Brain States. *Front. Syst. Neurosci.*, 01 February 2019 | 00002.
40. Zakharova, Storozheeva Z.I., Proshin A.T., MonakovM. Yu., Dudchenko A.M. [Independence of mechanisms for short-term and long-term memory in spatial contextual learning in the Morris water maze]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2018.03.147-150 (in Russian).

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИОПП, проф. каф. общей патологии и патофизиологии РМАНПО, лауреат Государственной премии СССР.