

УДК 612.821.2 + 159.91

ПОИСК НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ КОНФИГУРАЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

© 2023 г. Б.В. Чернышев^{1,2,3}, В.Л. Ушаков^{2,4,5}, Л.А. Позняк³

¹ *Кафедра высшей нервной деятельности, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия*

² *Институт перспективных исследований мозга, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия*

³ *Центр нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центр), Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Россия*

⁴ *НИЯУ МИФИ, Москва, Россия*

⁵ *ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия*

*e-mail: b_chernysh@mail.ru

Поступила в редакцию

Принята в печать

Конфигурационным обучением называют такую форму ассоциативного обучения, при которой условным стимулом выступает целостный комплекс стимульных элементов, а не отдельные стимулы или их изолированные свойства. Для успешного решения задачи такого ассоциативного обучения требуется холистический анализ всей конфигурации в целом. Возможность анализировать не только отдельные физические аспекты стимула или отдельные объекты зрительной сцены, а их целостные комбинации, дает существенные эволюционные преимущества, поскольку в целом конфигурации обладают существенно большей предсказательной силой в сравнении с отдельными элементами

или признаками стимула. Более того, возможность холистического анализа комбинаций элементов или признаков стимульного поля может считаться начальным, примитивным проявлением сознания. В настоящем обзоре мы рассмотрим историю разработки концепции конфигурационного обучения, основные методические пути исследования, и имеющиеся на настоящий момент нейрофизиологические данные о предполагаемых нейрональных основах этого феномена. Наиболее интересными нам представляются исследования конфигурационного обучения на человеке с помощью современных методов нейровизуализации, поскольку они дают возможность заглянуть в работу целостного мозга. В заключение мы рассмотрим, какие проблемы в имеющихся исследованиях должны быть преодолены в будущем, чтобы обеспечить более полное понимание нейрофизиологии феномена конфигурационного обучения.

Ключевые слова: ассоциативное обучение, конфигурационное обучение, гештальт, функциональная магнитно-резонансная томография, электрофизиология, электроэнцефалография, магнитоэнцефалография.

Введение

Благодаря сенсорным процессам живые организмы получают информацию, на основе которой они строят и корректируют внутренние модели окружающей среды. Такие модели позволяют осуществлять адекватное поведение и тем самым обеспечивают выживание [Friston, 2010]. В ходе эволюции под влиянием естественного отбора многие группы животных продвигались в направлении усложнения нервной системы, что давало им возможность производить более сложную обработку информации, поступающей от сенсорных систем – и, соответственно, создавать более сложные модели окружающей среды, обладающие большей предсказательной силой; а это, в свою очередь, давало большие преимущества в ходе естественного отбора. Нервная

система также обладает еще одним важнейшим свойством – нейропластичностью, являющейся физиологической основой обучения и памяти. Благодаря этому свойству приобретенная модель может быть сохранена и использована в будущем, что позволяет реализовывать адекватное поведение организма при последующих встречах с подобными стимулами и их сочетаниями. Условный рефлекс – базовое понятие физиологии высшей нервной деятельности – можно считать фундаментальным проявлением памяти о значении стимулов, делающей стимул "сигналом" для опережающего запуска поведенческой реакции.

Возможность вырабатывать условную реакцию на относительно простые стимулы, возникшая очень рано в эволюции, конечно же, сохранялась и при усложнении нервной системы. Однако усложнение нервной системы в ходе эволюции открывало новые возможности. Очевидно, что, например, на уровне высших позвоночных трудно представить себе поиск пищи, защиту от врагов и прочие важные биологические поведенческие функции без возможности воспринимать целостные объекты и сложные контексты, идентификация которых требует анализа сочетания множества признаков.

Изначально в теории условного рефлекса рассматривались простые стимулы, поскольку стояла аналитическая задача исследовать сам феномен приобретения условной реакции. Тем не менее, исследователи начали обращаться к вопросу о выработке рефлекса на комплексные стимулы еще на заре разработки условнорефлекторной теории [Zeliony, 1910; Палладин, 1906; Перельцвейг, 1907]. Сам И.П. Павлов описывал возможность выработки условного рефлекса как проявление “синтетической деятельности мозга” [Павлов, 1949].

В конце 30-х гг. XX века Г. Разран выполнил систематический анализ имевшихся на тот момент данных о выработке условного рефлекса на комплексные стимулы, которую он назвал конфигурационным

обучением (configural conditioning); работа основывалась на обзоре большого количества экспериментальных данных, полученных в том числе в работах И.П. Павлова, Н.И. Красногорского, А.Г. Иванова-Смоленского, И.С. Бериташвили, В.М. Бехтерева и других российских авторов [Razran, 1939].

Г. Разран интерпретировал конфигурационное обусловливание как гештальтный процесс [Razran, 1939]. Более того, развивая идеи И.П. Павлова о синтетической деятельности мозга, Г. Разран постулировал, что возможность конфигурационного обучения является признаком наличия у животного порогового сознания (liminal consciousness) [Razran, 1971]. Относительно недавно в литературе снова была высказана гипотеза, что возможность выработки условного рефлекса на комплексный стимул является самым ранним проявлением сознания и фактором его дальнейшей эволюции [Bronfman et al., 2016; Feinberg and Mallatt, 2016; Ginsburg and Jablonka, 2019]. В частности, С. Гинсбург и Е. Яблонка провели систематический анализ конвенциональных черт сознания, на основе которого предложили использовать ассоциативное обучение новым сложным стимулам в качестве позитивного маркера, свидетельствующего о наличии у животных минимального уровня сознания [Bronfman et al., 2016; Ginsburg and Jablonka, 2019].

Что такое конфигурационное обучение и как его исследовать

Интегративная обработка информации присуща многим аспектам работы мозга. В дальнейшем рассмотрении мы не будем останавливаться на сенсорных процессах распознавания образов, таких как, например, выделение лиц при зрительном восприятии изображений. Эти процессы также называют конфигурационными, поскольку происходящая при этом холистическая обработка воспринимаемого изображения (склеивание отдельных элементов в гештальт) ориентирована на анализ конфигурации

элементов [см., например, обзор Piepers and Robbins, 2012]. Однако в подобных случаях мы имеем дело со специализированными сенсорными сетями и даже с целыми областями мозга, которые на врожденной и/или приобретенной основе выполняют поиск и обработку статистически вероятных и часто встречающихся конфигураций из элементов сенсорного поля. Именно так обстоят дела в случае зрительной области распознавания лиц или зрительной области распознавания формы слов (visual word form area) в базолатеральных височно-затылочных областях – при том, что первая функция имеет врожденную основу, а вторая, вероятно, является приобретаемой в ходе индивидуального опыта. Эти процессы чрезвычайно сложны и имеют огромное значение, однако они обычно высоко автоматизированы и осуществляются лишь как неотъемлемая часть сенсорных процессов [хотя см. Kozunov et al., 2020].

В настоящем обзоре мы будем рассматривать такие конфигурационные феномены, в отношении которых конфигурация не является априорно высоковероятной – а субъект обучается ориентироваться на конфигурации элементов в процессе эксперимента, при выполнении некоторой конкретной задачи.

Очевидно, что такие стимульные ситуации, когда нужно запомнить определенную конфигурацию и реагировать на нее неким определенным образом, часто встречаются в жизни. Например, будучи пешеходом, вы научаетесь реагировать на сигналы светофора в виде зеленого и красного человечков, но игнорируете зеленые и красные сигналы в виде кругов или стрелок. Обучаясь управлять автомобилем, вы, наоборот, научаетесь реагировать на зеленый и красный цвет в сочетании с круглой формой сигнала, а также с формой в виде стрелки. Во всех этих случаях сигнальное значение для Вас будет иметь только конъюнкция формы и цвета, но не цвет или форма в отдельности.

Обстановочный (контекстный) условный рефлекс также часто является формой конфигурационного обучения, и ему посвящено большое количество литературы [например, см. Kubie et al., 2020; Maren et al., 2013; Rudy, 2009; Urcelay and Miller, 2014]. Особенность такого обучения в естественных условиях состоит в том, что обстановка (контекст) обычно является сложной комбинацией из множества элементов, и действительно может рассматриваться как форма конфигурационного обучения. Многие исследования конфигурационного обучения методически основаны именно на обстановочной парадигме (см. ниже). Однако нужно учитывать, что в экспериментальной практике исследований обстановочного обучения – ради упрощения поведенческого и нейрофизиологического анализа – часто варьируют лишь одно свойство контекста – что потенциально позволяет животному или человеку выполнять задачу, не задействуя механизмы конфигурационного обучения. Мы будем далее рассматривать обстановочное обучение лишь постольку поскольку для выполнения экспериментальной задачи требуется анализ конфигурации.

В настоящем обзоре мы будем преимущественно рассматривать работы, в которых анализировали именно комплексные стимулы, составленные из относительно небольшого контролируемого числа элементов, причем в экспериментальной процедуре значимыми ("сигнальными") назначаются лишь определённые конъюнкции элементов и/или определенное относительное расположение их в пространстве.

В экспериментах на животных, в том числе в основополагающих работах Дж. Руди (см. ниже) широко применяется задача негативного паттернинга (negative patterning task) – простейшая задача на конфигурационное обучение, в которой каждый из стимулов предъявленный в отдельности подкрепляется, а совместное предъявление тех же стимулов – не подкрепляется (A+, B+, AB-). Очевидно, что если выработка условного рефлекса произошла на каждый из стимулов в

отдельности, то реакция на одновременное предъявление обоих стимулов будет сильнее, чем на каждый из них. А для того, чтобы подавить реакцию на комплекс из двух стимулов, требуется именно конфигурационная обработка информации, позволяющая воспринимать комплекс как самостоятельный стимул, а не просто сумму двух других стимулов. В этот же класс задач входят задача позитивного паттернинга (positive patterning task), задача транзитивного паттернинга (transverse patterning task) и др. родственные задачи, построенные на взаимозависимостях нескольких стимулов, предъявляемых по отдельности и одновременно [описание и сравнение задач данного класса см. в обзоре Rudy and Sutherland, 1995].

Одной из востребованных методик изучения конфигурационного обучения в экспериментах на животных является выработка условного рефлекса замирания на комплексный условный стимул, состоящий из нескольких одновременно предъявляемых стимулов разной сенсорной модальности (обычно слуховой и зрительной) – на крысах [Debiec et al., 2013; Jones et al., 2013] и на мышах [Yadav et al., 2013; Ивашкина et al., 2020].

Распространены исследования на людях, основанные на предъявлении изображений комнат, в которых в разной комбинации и в разном относительном пространственном расположении размещены элементы обстановки (столы, стулья, диваны, шкафы, торшеры, телевизоры, и т.п.) [Baeuchl et al., 2015; Stout et al., 2019; Stout et al., 2018]. Варьируя относительное расположение элементов или исключая один элемент из сцены, можно создавать условия для конфигурационной обработки зрительной информации. Также близкой к конфигурационному обучению можно считать ситуацию обобщения контекста до одного емкого понятия – например, географического местоположения (легко опознаваемого по какой-либо широко известной достопримечательности на фотографии): в этом эксперименте от участника эксперимента

требовалось вырабатывать ассоциации между фотографиями известных персон и известных мест [например, Ison et al., 2015, см. ниже]. Кроме того, в экспериментах на людях использовали изображения, составленные из абстрактных графических элементов, совмещаемых на рисунке различным образом [Duncan et al., 2018] – что позволяет адресоваться собственно к конфигурационному обучению в чистом виде, без каких-либо обстановочных компонент.

В чем разница между элементным и конфигурационным обучением

Если вы оказываетесь в ситуации, когда Вам подается множество разных стимулов, и Ваша задача научиться предсказывать их последствия, то в общем случае ваш мозг может попытаться ориентироваться как на стимулы по отдельности, так и на их сочетания. Иными словами, при выработке условного рефлекса в сложной среде – например при выработке обстановочного (контекстного) рефлекса – могут происходить два процесса – элементное и конфигурационное обучение [Rudy, 2009; Rudy et al., 2004]. Кодирование на элементном уровне подразумевает, что в ассоциативном обучении участвует лишь одна репрезентация одного элемента или отдельное свойство сенсорного стимула [Rudy et al., 2004; Urcelay and Miller, 2014]. Например, это может быть высота звукового тона, или цвет фигуры – безотносительно прочих характеристик этих стимулов. В отличие от элементного, конфигурационное обучение основано на формировании репрезентации всего комплекса стимулов и их свойств в целом, с учетом их взаимного расположения в пространстве и прочих взаимосвязей [Rudy, 2009]. Взаимоотношение между элементными и конфигурационными процессами во многом определяет, по какому пути пойдет процесс обучения [Maren et al., 2013].

В целом, элементное обучение может быть более эффективным в том случае, если стимульные компоненты не взаимосвязаны друг с другом, а

конфигурационное обучение – если в среде имеются такие взаимозависимости, при которых исход от предъявления одного стимула будет разным в зависимости от наличия и расположения других стимулов. В целом, для человека более характерно ориентироваться на конфигурации стимулов, чем на отдельные элементы [Kimchi, 1994; Navon, 1977]. Вероятно, это связано с тем, что во многих случаях сочетания стимулов обладают большей предсказательной силой, чем отдельные элементы. Однако то, по какому именно пути пойдет обучение в каждом конкретном случае, зависит от многих факторов – в том числе, например, от предыстории: например, если крыса обучалась ранее в задаче, требующей конфигурационной обработки информации, то в дальнейшем у крысы произойдет перенос принципа конфигурационной обработки на новую задачу, которая на самом деле подразумевает лишь элементную обработку [Alvarado and Rudy, 1992].

Важно, что обучение на конфигурационном уровне приводит к другим результатам, чем обучение на элементом уровне, и условный рефлекс на сумму стимулов не эквивалентен сумме рефлексов на отдельные стимулы [Pearce, 1987; Rudy and Sutherland, 1995]. Условный рефлекс на комплексный конфигурационный стимул сложнее угасить [Jones et al., 2013]: при этом важно, что угашение рефлекса на изолированный компонент комплекса может вести к угашению реакции на весь комплекс; кроме того, может наблюдаться генерализация между компонентами комплекса [Goldfarb et al., 2021]. Особый интерес представляет тот факт, что при предъявлении одного элемента комплекса может происходить не только угашение, но и реконсолидация всего комплекса [Debiec et al., 2013]. Различия проявляются не только в поведении, но и на уровне паттернов мозговой активности [Duncan et al., 2018].

Нарушение формирования реакций на комплексные стимулы может лежать в основе ряда патологических состояний у человека, из которых чаще всего в литературе упоминают посттравматическое стрессовое расстройство. Причины этого расстройства могут быть отчасти связаны с нарушением баланса между двумя формами обучения и преобладанием элементарного обучения [Acheson et al., 2012; Bisby et al., 2020; Gilbertson et al., 2007]. Предположительно, при этом расстройстве отдельные элементы травмирующего опыта начинают вызывать реакцию страха безотносительно контекста, в результате чего происходит генерализация реакции страха на совершенно нерелевантные контексты [Goldfarb et al., 2021]. При конфигурационном обучении возникновение реакции страха на отдельный элемент менее вероятно, поскольку полноценная реакция развивается лишь при условии совпадения всей конфигурации как конъюнкции ее элементов [Acheson et al., 2012; Maren et al., 2013].

Гиппокамп критически необходим для конфигурационного обучения

Дж. Руди и Р. Сазерленд выдвинули конфигурационную ассоциативную теорию, согласно которой гиппокамп вовлечен в формирование конфигурационных репрезентаций комплексных стимулов [Rudy and Sutherland, 1995; Sutherland and Rudy, 1989]. Так, например, в одном из ранних исследований было показано, что у крыс с разрушенным гиппокампом нарушено выполнение задачи негативного паттернинга (negative patterning task) – задачи, которая критически зависит от способности запоминать конфигурации. При этом возможность выработки ассоциации как таковая не нарушалась: несмотря на разрушение гиппокампа, крысы успешно справлялись с простой условнорефлекторной дифференцировкой, не требующей конфигурационной обработки [Alvarado and Rudy, 1995].

В дальнейшем многочисленные фармакологические и оптогенетические исследования подтвердили, что при нарушении работы гиппокампа ухудшается как само конфигурационное обучение, так и соответствующее ему извлечение из памяти [Albasser et al., 2013; Anagnostaras et al., 2001; Chang and Liang, 2017; Corcoran and Maren, 2001; Dumont et al., 2007; Kheirbek et al., 2013; Sanderson et al., 2006]. С помощью иммуногистохимического картирования белка – продукта немедленного раннего гена *c-fos* в гиппокампе удалось выявить, что область CA1 гиппокампа активируется при извлечении ассоциативной памяти о комплексном условном сигнале, но не его компонентах [Ивашкина et al., 2020]. Имеются также сообщения о нарушении конфигурационного обучения при поражении гиппокампа у человека [Hannula et al., 2006; Watson et al., 2013].

Конфигурационная ассоциативная теория основывается на представлении, что гиппокамп реализует функцию памяти путем интеграции информации о множестве источников информации в уникальную целостную конфигурацию; к настоящему времени на основе большого объема соответствующей литературы можно считать общепризнанным, что конфигурационное обучение критически зависит от гиппокампа [Aggleton et al., 2007; Baeuchl et al., 2015; Eichenbaum, 1999; Eichenbaum, 2004; Fanselow, 2000; Stout et al., 2019; Stout et al., 2018; Sutherland and Rudy, 1989]. Конфигурационное обучение отражает интеграцию отдельных стимульных элементов разных модальностей в единую общую репрезентацию стимульного поля или контекста [Rudy, 2009]. Иными словами, гиппокамп обеспечивает мультимодальное связывание на основе отношений и пространственного расположения стимульных элементов [Eichenbaum and Cohen, 2014; Monti et al., 2015].

Предполагается, что при выработке условного рефлекса с отрицательным подкреплением репрезентация такого конфигурационного

условного сигнала поступает из гиппокампа в другие структуры – например, в миндалину, где собственно и происходит ассоциация данной конфигурации с электрокожным подкреплением [Fanselow and Poulos, 2005; Rudy, 2009]. Также гиппокамп имеет не прямой выход на прелимбическую кору у грызунов (гомолог дорсальной передней поясной коры человека), которая далее проецируется как на миндалину, так и на другие структуры, вовлеченные в реализацию реакции страха при оборонительном условном рефлексе [Knapska et al., 2012; Maren et al., 2013].

Элементные ассоциации, в отличие от конфигурационных, не зависят от гиппокампа [Gluck and Myers, 1993; Sutherland and Rudy, 1989]. Замыкание условного рефлекса между сенсорными репрезентациями и электрокожным подкреплением не требует участия гиппокампа и происходит сразу на уровне миндалины; соответственно, в литературе этот процесс характеризуют как зависимый от миндалины [Davis and Whalen, 2001; LeDoux, 2000; Urcelay and Miller, 2014].

Если функция гиппокампа нарушена, то тогда сложная, в том числе контекстная информация может быть представлена в мозге практически только лишь на уровне элементного обучения [Maren et al., 1997; Maren et al., 2013]. В частности, при выработке условного рефлекса с отрицательным подкреплением условный стимул будет вызывать реакцию страха независимо от контекста, в котором он предъявляется – что может являться одним из механизмов развития посттравматического стрессового расстройства.

Теория перекрывающихся энграмм памяти

Для понимания роли гиппокампа в конфигурационном обучении большое значение имеет уникальная серия исследований, проведенных Р. Кирогой и сотрудниками в экспериментах с регистрацией активности

одиночных нейронов у человека [Quiroga, 2012]. Для этих экспериментов использовались электроды, установленные по медицинским показаниям пациентам с эпилепсией. Р. Кирога с соавторами выявил нейроны, располагающиеся в медиальной височной доле (включающей гиппокамп, энторинальную кору, парагиппокампальную кору, периринальную кору и миндалину), которые были чрезвычайно селективны к определенным персонам или достопримечательностям, такими как Дженнифер Эннистон, Люк Скайуокер, Сиднейская опера или Пизанская башня. Р. Кирога назвал такие нейроны "концептуальными клетками" ("concept cells"). По мнению авторов, такие клетки специфически отвечают на сочетания признаков, и таким образом кодируют абстрактную концепцию, характеризующуюся этими признаками. Например, в одном из первых экспериментов такого рода был обнаружен нейрон в гиппокампе, который отвечал на фото актрисы Дженнифер Эннистон, но не давал ответа ни на одну из других картинок известных персон, животных и мест. Однако в одной из последующих экспериментальных сессий выяснилось, что тот же нейрон отвечал еще и на фото Лизы Кудроу – игравшей в популярном телешоу совместно с Дженнифер Эннистон. Впоследствии авторы изучили этот вопрос более детально, и пришли к выводу, что в тех случаях, когда нейроны медиальной височной доли отвечали не на одну, а на несколько концепций, то эти концепции оказывались так или иначе ассоциированными друг с другом [Rey et al., 2018]. Таким образом, хотя нейроны медиальной височной коры, включая гиппокамп, способны кодировать абстрактные концепции на основе сочетания признаков, они не являются "нейронами бабушки" – т.е. кодируют именно сложные сочетания признаков, а не конкретные уникальные объекты.

Важный следующий шаг состоял том, что удалось проследить формирование таких "концептуальных клеток" при ассоциативном обучении [Ison et al., 2015]. У участников экспериментов вырабатывали ассоциации между фото конкретного человека и конкретным местом.

Нейроны, чувствительные лишь к одному из компонентов ассоциации, после обучения начинали реагировать на оба компонента – но при этом результат обучения был высоко специфичным, т.е. эти нейроны не начинали отвечать на какие-либо другие зрительные стимулы (т.е. на аналогичные фото других людей и других мест), предъявлявшиеся в ходе эксперимента, но не подвергавшиеся ассоциации. Эффект развивался достаточно быстро, для этого требовалось лишь небольшое количество сочетаний. Результаты подобных экспериментов и вычислительного моделирования привели к разработке "теории перекрывающихся энграмм памяти" ("theory of overlapping memory engrams") [Gastaldi et al., 2022]. Согласно этой теории, "концептуальные нейроны", реагирующие на две разные концепции (и, соответственно, одновременно принадлежащие двум разным ансамблям нейронов, репрезентирующим каждую концепцию в отдельности) – и есть основа ассоциации между двумя изначально изолированными концепциям. При помощи моделирования с использованием аттракторных нейронных сетей, авторы убедительно показали, как благодаря такому перекрытию между ансамблями нейронов предъявление одной концепции (человека, места, и т.п.) может приводить к активации другой концепции – при условии, что эти концепции были подвергнуты ассоциации некогда в прошлом.

В дополнение к "концептуальным клеткам", каждая из которых инвариантным образом кодирует определенную концепцию, позднее был выявлен еще один тип нейронов, имеющих прямое отношение к конфигурационному обучению. Эти нейроны, также обнаруженные при регистрации в гиппокампе человека (но не в парагиппокампальной коре), были названы эпизод-специфичными ("episode-specific neurons"). Как при кодировании, так и при воспроизведении эпизодической памяти такие клетки реагировали исключительно только на конъюнкцию всех элементов, составлявших конфигурацию конкретного эпизода, но не

отвечали на предъявление отдельных элементов, входившие в состав данного эпизода [Kolibius et al., 2023].

При сопоставлении работ с регистрацией одиночных нейронов в медиальной височной доле человека, описанных в настоящем разделе, с другими исследованиями конфигурационного обучения, важно учитывать, что в этих экспериментах при выработке ассоциации между относительно нейтральными стимулами не использовалось никакого подкрепления. Вероятно, это во многом более корректный подход, так как он позволяет исследовать конфигурационное обучение в чистом виде, без сопутствующих ему вегетативных и поведенческих компонентов условного рефлекса с биологически значимым безусловным стимулом.

Системная консолидация: гиппокамп vs. новая кора больших полушарий

Приведенные выше работы дают убедительную картину участия гиппокампа в конфигурационном обучении. Потенциально, такого механизма могло бы быть достаточно для замыкания условного рефлекса. Однако в отношении животных с развитой корой больших полушарий и сложным поведением, и тем более человека, трудно представить себе, чтобы в новой коре в процессе обучения не происходили бы некие кортикальные ассоциативные процессы в дополнение к гиппокампальной пластичности.

Согласно классической точке зрения на системную консолидацию¹, формирование конфигурационной ассоциации происходит вначале в

¹ Необходимо четко различать системную консолидацию – происходящую на системном уровне в целостном мозге во временном масштабе дней и недель, и синаптическую консолидацию, реализующуюся на уровне отдельного нейрона и требующую значительно меньше времени в масштабе часов, а не дней. Эти понятия произошли от общего психологического представления о процессах закреплении памяти, но они имеют совершенно разные нейрофизиологические механизмы.

гиппокампе, а лишь значительно позже неким неясным образом транслируется в кору. Влиятельная современная формулировка идеи системной консолидации известна как "теория множественных следов" ("multiple trace theory"), выдвинутая М.Московицем и коллегами [Moscovitch and Gilboa, 2022; Nadel and Moscovitch, 1997]. В рамках этой теории по-прежнему признаётся, что гиппокамп необходим для конфигурационного обучения, однако внесено важное уточнение: если ранее считалось, что в процессе системной консолидации происходит полный перенос памяти из гиппокампа в кору, после чего гиппокамп становится ненужным для извлечения памяти, то в рамках данного подхода утверждается, что необходимость участия гиппокампа в эпизодической памяти сохраняется и далее на неограниченное время. Так или иначе, но в рамках данных теорий постулируется, что на ранних этапах обучение обеспечивается исключительно гиппокампом, но не неокортексом. Процесс системной консолидации достаточно медленный, и может растягиваться на срок в несколько дней или даже недель, проходя за это время несколько разных фаз [Fiebig and Lansner, 2014].

Итак, изложенная схема предполагает, что в процессе конфигурационного обучения гиппокамп играет критически важную роль – а новая кора больших полушарий, вероятно, присоединяется к воспроизведению памяти лишь значительно позже. Однако недавно было показано, что пластические перестройки в новой коре (а именно в медиальной префронтальной коре) могут происходить и с самого начала выработки ассоциации, хотя вначале они пребывают в латентном состоянии, а полностью формируются и проявляются лишь после прохождения процесса системной консолидации [Tonegawa et al., 2018].

Так происходят ли какие-то существенные процессы нейропластичности в новой коре больших полушарий непосредственно при выработке ассоциации? Очевидно, что этот вопрос до сих пор остается

мало исследованным, так как изложенные выше представления о системной консолидации вступают в противоречие с рядом других работ. Известно, что кортикальная пластичность может развиваться практически немедленно – т.е. на самом деле не требует системной консолидации длительностью, например, в сутки или более. Более того, кортикальная пластичность происходит даже в тех случаях, когда она может показаться ненужной в рамках используемой методической парадигмы. Например, известно, что у грызунов замыкание классического условного рефлекса страха (оцениваемого по частоте сердечных сокращений – особенно в условиях стереотаксической фиксации животного, а не свободного поведения) на простые одиночные звуковые тоны с электроболевым подкреплением происходит на подкорковом уровне: репрезентация звука поступает в миндалину из медиального коленчатого тела таламуса, а далее через миндалину реализуются соответствующие условные вегетативные реакции [LeDoux, 2000]. Однако нейроны слуховой коры претерпевают при этом выраженные пластические перестройки, которые можно наблюдать сразу же после выработки ассоциации [например, см. Weinberger, 2004].

Кроме того, если рассматривать не только простейшие неосознаваемые вегетативные показатели формирования ассоциации, но и более сложные проявления, в том числе декларативную память (ведь во многих экспериментах участники экспериментов осуществляют эксплицитные поведенческие ответы вроде нажатий на кнопки), то станет понятно, что гиппокамп, вероятно, не имеет должной организации и выходов на исполнительные структуры для выполнения функций, присущих у млекопитающих практически только новой коре – что входит в противоречие с данными о вовлечении одного лишь гиппокампа. Например, в ряде фМРТ исследований выработки ассоциаций между новыми незнакомыми псевдословами и присваиваемыми им значениями [Davis and Gaskell, 2009; Gaskell and Dumay, 2003; Rodríguez-Fornells et al.,

2009] было показано, что непосредственно после обучения эффект ассоциации выявляется исключительно только в гиппокампе, а в новой коре никаких проявлений ассоциации не обнаруживалось.

Соответствующие эффекты в новой коре больших полушарий можно было выявить лишь на следующий день, т.е. после ночного сна – который, как предполагают авторы, требуется для процессов системной консолидации [см. подробнее в обзоре Разоренова et al., 2020]. Т.е. такие результаты хорошо соответствует классическим представлениям о системной консолидации. Однако важно понимать, что участники этих экспериментов прекрасно обучались совершать эксплицитные осознаваемые поведенческие ответы уже в первый день. Возникает вопрос, как могла приобретенная ассоциация реализовываться в сложном произвольном и осознаваемом поведении человека без вовлечения новой коры больших полушарий? Предположительно, это не вопрос полного неучастия новой коры сразу после выработки ассоциации, а лишь вопрос недостаточной чувствительности методов регистрации, не позволивших выявить эффекты в новой коре больших полушарий. Действительно, при использовании метода магнитоэнцефалографии удалось выявить кортикальные эффекты ассоциативной пластичности непосредственно сразу после выработки ассоциации между псевдословами и присваиваемыми им значениями [Razorenova et al., 2020]. Подобные эксперименты с обучением смыслу слов основаны на слухоречевом анализе звуковых стимулов в мозге, и очевидно, что при этом в мозге выполняется анализ конфигураций фонематического состава, т.е. по сути происходят процессы, близкие к конфигурационному обучению.

Человек способен чрезвычайно быстро учиться ассоциировать конфигурационный стимул с отрицательным подкреплением – причем обучение проявляется одновременно и по вегетативным показателям (например, по кожно-гальванической реакции), и по эксплицитному поведению – нажатиям на кнопки [Stout et al., 2019; Stout et al., 2018].

Очевидно, что эксплицитный осознаваемый ответ, совершаемый человеком, не может не вовлекать соответствующие области коры больших полушарий сразу же, т.е. еще до наступления системной консолидации. Действительно, в ряде работ, направленных на изучение конфигурационного обучения у человека с помощью современных методов визуализации, наблюдали достоверные проявления выработанной ассоциации не только в гиппокампе, но и в новой коре больших полушарий, причем сразу же после обучения; эти работы будут рассмотрены ниже в последующих разделах.

Вовлечение новой коры непосредственно во время или сразу после обучения (т.е. до прохождения системной консолидации) косвенно подтверждается также тем, что в процессе ассоциативного обучения можно наблюдать сложное двунаправленное осцилляторное взаимодействие между гиппокампом и кортикальными областями, например, с префронтальной корой, на тета-, альфа- и бета-частотах [Brincat and Miller, 2015].

В каких областях коры можно ожидать проявления ассоциативных эффектов при конфигурационном обучении? Очевидно, что прежде всего, в высокоуровневых ассоциативных областях, позволяющих осуществлять синтез различных репрезентаций, в том числе и на межмодальном уровне, формировать правила и программы действий. Ниже мы рассмотрим, какими именно данными в отношении коры больших полушарий мы располагаем на сегодняшний день.

Важно отметить, что, вопреки распространенному мнению, даже низкоуровневые сенсорные области обладают свойствами межмодальности [см. обзор Ghazanfar and Schroeder, 2006], – и, следовательно, уже обладают необходимыми сенсорными входами для реализации ассоциативной пластичности, объединяющей отдельные стимулы и характеристики стимулов в запоминаемую целостную конфигурацию.

В литературе есть также значительный пласт работ, показывающих возможность регистрации выраженных показателей кортикальных ассоциативных эффектов с помощью ЭЭГ и МЭГ в условиях связывания признаков стимула человеком [например, см. Novikov et al., 2015; Razorenova et al., 2020].

Рассмотрим далее основные работы по исследованию конфигурационного обучения у человека с помощью современных методов нейровизуализации – при необходимости иногда возвращаясь к исследованиям и на животных.

Исследования конфигурационного обучения с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии

В исследованиях обстановочного (контекстного) обучения с отрицательным подкреплением на человеке, с помощью современных методов нейровизуализации было выявлено участие довольно обширного списка структур головного мозга, включая миндалину, гиппокамп, медиальную префронтальную кору, переднюю поясную кору, дорсолатеральную и вентролатеральную префронтальную кору, островковую кору [Alvarez et al., 2008; Andreatta et al., 2015; Marschner et al., 2008]. Необходимо отметить, что в этих экспериментах использовались достаточно простые фоновые контексты, различение которых могло быть осуществлено на основе единичных свойств или элементов, а не конфигураций. Таким образом, роль конфигурационного кодирования в целом по результатам этих исследований оставалась недостаточно ясной [Glenn et al., 2018].

В подтверждение представлению о критической роли гиппокампа в конфигурационном обучении (см. выше), действительно, участие гиппокампа выявлено во всех известных нам недавних фМРТ исследованиях конфигурационного обучения, которые мы рассмотрим

ниже. К сожалению, ни в одной из известных нам работ не проводилось исследование динамики системной консолидации: регистрацию выполняли только непосредственно в день обучения, а повторного исследования через несколько дней не предпринимали.

Уже в первой работе [Baeuchl et al., 2015], в которой авторы попытались прицельно исследовать контекстное обучение через контролируемые конфигурации элементов стимульного поля (с электроболевым подкреплением), закономерным образом была выявлена активация в гиппокампе и миндалине, а также билатеральная активация в передней островковой коре, медиальной части верхней лобной извилины (дорсомедиальная префронтальная кора), хвостом ядра, нижней теменной дольке, нижней лобной извилине (включая оперкулярную, триангулярную и орбитальную части). При этом авторы отмечают, что не было выявлено активации в передней поясной коре – структуре, которая обычно вовлечена в ассоциативное обучение, связанное со страхом (fear conditioning) [Sehlmeyer et al., 2009]. Вовлечение указанных выше областей не являются строго уникальным для конфигурационных условий, и было ранее выявлено в других исследованиях обстановочного обучения с отрицательным подкреплением на человеке [например, Alvarez et al., 2008; Büchel et al., 1998; Lang et al., 2009; Marschner et al., 2008; Pohlack et al., 2012; Pohlack et al., 2012].

Также в указанной выше работе [Baeuchl et al., 2015] была выявлена функциональная коннективность между гиппокампом и несколькими кортикальными областями, а именно с задней поясной корой, верхней теменной долькой, а также с постцентральной извилиной.

Еще одно исследование с применением похожего стимульного материала было специально направлено на сравнение между конфигурационным и элементным обучением [Stout et al., 2018], – хотя, к сожалению, в этом исследовании стимулы для конфигурационного и

элементного условий существенно различались, что в итоге не позволило авторам произвести прямое сравнение между этими формами обучения. Выявлено, что при конфигурационном обучении эффект наблюдался в гиппокампе, но не в миндалине. Наоборот, при элементном обучении активация была выявлена в миндалине, но не в гиппокампе.

Указанный методический недостаток предыдущих работ был исправлен в последующей работе тех же авторов [Stout et al., 2019] – стимульный материал теперь был разработан таким образом, что позволял производить прямое сравнение активности мозга между условиями конфигурационного и элементного обучения. В этом новом исследовании было показано, что в конфигурационном обучении с отрицательным подкреплением участвуют и гиппокамп, и миндалина, при этом задний гиппокамп был специфически активен именно в связи с конфигурационным обучением – в противопоставлении элементному – т.е., видимо, именно он является центральной структурой для формирования конфигурационных репрезентаций. Анализ активности, выполненный по всему мозгу в целом, выявил множество структур мозга, включая области неокортекса, вовлеченные в процесс конфигурационного обучения, в том числе: задняя поясная кора, передняя и задняя островковая кора, дополнительная моторная область, парацентральная извилина, надкраевая извилина, дорсолатеральная и дорсомедиальная префронтальная кора, теменная кора, хвостатое ядро, околотоводопроводное серое вещество, и таламус.

Отдельно следует отметить исследование К.Дункан с соавторами [Duncan et al., 2018]. Оно сильно отличается от упомянутых выше фМРТ исследований по ряду важных методических особенностей. Во-первых, авторы полностью ушли от парадигмы обстановочного обучения, и участники эксперимента должны были различать комбинации элементов, складывающихся в различные сложные фигуры. Во-вторых, в

эксперименте вообще не было физического отрицательного подкрепления – лишь зрительная обратная связь, сообщающая участнику, правильно ли он среагировал на фигуры или нет. Кроме того, эксперимент был оформлен не как скучное предъявление небольшого количества стимулов, а как сложная компьютерная игра, в которой участники должны были предсказывать погоду в ответ на предъявления большого количества разнообразных составных фигур. Задача прекрасно позволяла сравнивать конфигурационное и элементное обучение – как на основе факторной структуры самой задачи, так и на основе выделения индивидуальных стратегий для каждого участника. Однако, как и в предыдущих описанных выше экспериментах, регистрация проводилась в день обучения, и системную консолидацию не изучали. Было показано, что особенностью конфигурационного обучения было вовлечение гиппокампа и вентрального стриатума (прилежащего ядра), а также функциональная коннективность между ними. Таким образом, снова подтверждена важнейшая роль гиппокампа в конфигурационном обучении. Вовлечение вентрального стриатума (вместо миндалины, задней островковой коры, передней поясной коры или околотовопроводного серого вещества) может быть связано с тем, что не использовалось никакое физическое отрицательное подкрепление (оно было скорее положительным за правильные ответы). Что касается новой коры, то в работе упоминается лишь то, что при элементном обучении сильнее вовлекался латеральный окципитальный комплекс в затылочной коре, а о каких-либо других эффектах в новой коре не сообщается.

Таким образом, все известные нам исследования конфигурационного обучения за последние 10 лет, выполненные с помощью фМРТ на человеке, показали вовлечение гиппокампа в день обучения. Также в ряде работ показано участие некоторых областей коры, из которых наиболее примечательно участие префронтальных и заднетеменных областей – высокоуровневых зон, отвечающих за принятие решения и реализацию

правил задачи в поведении. К сожалению, ни в одном из этих исследований не регистрировали активность мозга человека после периода системной консолидации. Однако представляется крайне важным, что в нескольких работах специфические эффекты конфигурационного обучения в новой коре были выявлены сразу после обучения, т.е. до периода системной консолидации. При этом явно недостаточное общее число работ по теме и существенные методические недостатки в ряде из них не позволяют на настоящий момент получить полную и ясную картину физиологических основ процесса, а лишь указывают на необходимость проведения дальнейших исследований.

Исследования конфигурационного обучения с помощью регистрации локальных потенциалов поля, электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии

В экспериментах на крысах в качестве задачи на конфигурационное обучение часто использовали задачу негативного паттернинга (negative patterning task) – одну из простейших задач, которая требует конъюнкции признаков и реализуема в экспериментах на грызунах. В этой оперантной задаче предъявления отдельных стимульных элементов подкрепляются, а сочетанное предъявление комплекса этих же элементов является дифференцировочным стимулом и не подкрепляется (A+, B+, AB-). Считается, что выполнение этой задачи критическим образом зависит от гиппокампа, а разрушение этой структуры как правило ведет к нарушению выполнения этой задачи [см. обзор Sakimoto and Mitsushima, 2017]. С помощью регистрации через имплантированные электроды было выявлено изменение мощности гиппокампальных тета-осцилляций при выполнении конфигурационной задачи – в сравнении с не-конфигурационными задачами – причем как в сторону повышения [Sakimoto et al., 2013], так и понижения [Sakimoto et al., 2013]. Видимо, такой результат связан с тем,

что при выполнении задачи негативного паттернинга требуется подавление реакции на элементы, каждый из которых в отдельности подкрепляется – т.е. эффект потенциально может быть инвертированным. В отдельном исследовании авторы изучили мощность гиппокампальных тета-осцилляций при задаче позитивного паттернинга (positive patterning task) (A-, B-, AB+): мощность тета-осцилляций на подкрепляемый комплексный стимул была больше, чем на звуковой элемент, предъявляемый отдельно и не подкрепляемый – однако для второго элемента, зрительного стимула, достоверных различий выявлено не было [Sakimoto and Sakata, 2015]. Таким образом, с одной стороны, эти работы указывают на вовлеченность гиппокампальных тета-осцилляций в конфигурационное обучение, но при этом несколько не проясняют собственно роль тета-осцилляций как механизма этих процессов, и даже не вносят ясности относительно знака эффекта. Важно учитывать, что в силу особенностей хронической регистрации на животных с обучением инструментальной задаче, экспериментальные данные получены лишь на хорошо обученных крысах через неизвестные сроки после обучения – вероятно, на протяжении многих дней или недель (точные сроки в публикациях не указаны).

Помимо гиппокампа, вовлечение тета-осцилляций в конфигурационное обучение было показано для ретроспленальной коры, которая тесно связана с гиппокампом. В этом аккуратно спланированном исследовании [Yoshida et al., 2021], выполненном на крысах, поведенческая задача была специально создана для изучения конфигурационного обучения и сравнения его с элементным обучением, для чего был применен сбалансированный дизайн из шести стимулов – два зрительных, два слуховых, и два комплексных, представляющих собой объединение тех же слуховых и зрительных стимулов. В этом исследовании с помощью вживленных электродов регистрировали локальный потенциал поля и активность одиночных нейронов в

ретроспленальной коре. Результаты этой работы показали, что как на уровне тета-осцилляций, так и одиночных нейронов ретроспленальная кора вовлечена в конфигурационное обучение.

Как было рассмотрено выше, в фМРТ-исследованиях при конфигурационном обучении с отрицательным подкреплением выявляется одновременное участие и гиппокампа, и миндалины [Stout et al., 2019]. При помощи стерео-ЭЭГ с интракраниальными электродами, вживленными в гиппокамп и миндалину у пациентов с эпилепсией, было показано, что при успешном распознавании зрительных паттернов (фотографии сцен с различной эмоциональной валентностью) происходило двустороннее взаимодействие между гиппокампом и миндалиной на частоте тета-ритма (3-7 Гц) [Zheng et al., 2019]. При этом ошибки в распознавании зрительных паттернов сопровождались однонаправленным влиянием миндалины на гиппокамп в альфа-диапазоне (7-13 Гц). К интерпретации результатов данного исследования в рамках настоящего обзора нужно подходить с осторожностью, так как авторы не ставили перед собой задачу изучать именно конфигурационные процессы – хотя то, что различение зрительных паттернов вовлекало конфигурационные процессы, не вызывает сомнений.

Показано, что межрегиональная гамма-синхронизация передает сенсорную информацию в гиппокамп во время формирования памяти и представления информации из гиппокампа в кору во время ее извлечения [Griffiths and Jensen, 2023].

Чрезвычайно интересная серия исследований конфигурационного обучения была выполнена с регистрацией магнитоэнцефалографической (МЭГ) активности мозга [Cashdollar et al., 2009; Fuentemilla et al., 2010; Roch et al., 2011]. Хотя поведенческие задачи в этих работах были ориентированы на исследование рабочей памяти, в них присутствовало конфигурационное условие, в котором изображения групп абстрактных

объектов или фотографии помещений различались по взаимному расположению или отсутствию одного из элементов: например, на двух реалистичных фото могла быть идентичная сцена комнаты с мебелью, с одним отличием, что пуфик располагался по-разному относительно кресел – на одном фото он находился между креслами, а на другом – немного в стороне от обоих. Неконфигурационные условия включали в себя другие варианты – например, предъявления другой комнаты с другой мебелью. К сожалению, в этих работах тоже не исследовали системную консолидацию, т.е. не проводили повторную регистрацию активности мозга через несколько дней/недель после обучения.

В работе Н.Кэшдоллара и др. [Cashdollar et al., 2009] анализировали МЭГ активность коры больших полушарий при удержании в рабочей памяти сцен, в конфигурационных и неконфигурационных условиях. При анализе кортикальной синхронизации тета-осцилляций на здоровых участниках и на пациентах с билатеральным склерозом гиппокампа были выявлены две сети тета-синхронизации. Одна сеть, критически зависящая от гиппокампа, была вовлечена в удержание конфигурационных репрезентаций и объединяла затылочные и височные сенсоры; важно, что у пациентов с пораженным гиппокампом данная сеть не выявлялась, а выполнение конфигурационной задачи у них было нарушено. Другая сеть, объединяющая лобные и теменные области, не зависела от гиппокампа и, по мнению авторов, служила для удержания в рабочей памяти лишь зрительного образа как такового.

В следующей работе этой же группы [Fuentemilla et al., 2010] авторы применили анализ с помощью мультивариативного классификатора паттернов (multivariate pattern classification analysis) к осцилляциям в бета- и гамма-диапазонах, зарегистрированным с помощью МЭГ – чтобы исследовать временной период удержания изображений в памяти, в конфигурационных и элементных условиях. Авторам удалось обнаружить,

что во время периода удержания образа в памяти происходит воспроизведение ("replay") соответствующих паттернов, позволяющих различить типы запоминаемых сцен (фотографии, сделанные на улице или в помещении – аналогичные тем, которые были в упомянутом выше исследовании) – причем выявляемые моменты воспроизведения были привязаны по фазе к тета-осцилляциям. Воспроизведение удерживаемой в памяти информации зависело от условия: в конфигурационном условии воспроизведение происходило в лобно-височных областях, а в неконфигурационном условии – в лобно-теменных и затылочных областях.

Далее авторы вернулись к тем же данным по воспроизведению запомненной информации во время периода удержания в памяти [Roch et al., 2011], но проанализировали эти данные заново с помощью алгоритмов бимформерного пространственного фильтра, позволяющего локализовать источники активности мозга в пространстве, в том числе чтобы иметь возможность исследовать активность в гиппокампе. В работе было выявлено, что индивидуальные различия в уровне выполнения задачи на рабочую память в конфигурационном условии были связаны со степенью фазовой синхронизации тета-осцилляций между правой задней частью гиппокампа и правой нижней лобной извилиной. Таким образом, эта работа показала, что реактивация памяти привязана к фазе гиппокампального тета ритма.

В похожей по сути работе [Olsen et al., 2013], в которой также анализировали данные МЭГ с помощью бимформерного пространственного фильтра, использовали конфигурации из трех зрительных объектов на светлом фоне (новых в каждой реализации). Для запоминания комбинации элементов предъявлялись последовательно, а затем в фазе тестирования они предъявлялись все три одновременно, причем в новых абсолютных пространственных расположениях на экране, но либо с сохранением взаимного относительного расположения, либо

положение одного из объектов изменяли. Мощность тета-осцилляций в гиппокампе и медиальной префронтальной коре увеличивалась в периоды кодирования и удержания в памяти во время задержки, т.е. когда преобладали процессы связывания относительного расположения элементов в целостную конфигурацию и ее удержание. Сравнение пространственных отношений при тестировании было сопряжено с большей мощностью тета-осцилляций в правой латеральной префронтальной коре и внутритеменной борозде – в тех реализациях, в которых расположение элементов было изменено, по сравнению с реализациями, в которых расположение элементов не изменялось. Важно отметить, что память на конфигурационные отношения была положительно связана с повышением мощности тета-осцилляций гиппокампа в течение периода кодирования.

Заключение

В настоящем обзоре мы постарались представить имеющиеся на настоящий момент сведения о нейрофизиологических механизмах конфигурационного обучения, и применяемые при этом методические подходы. Неоспоримым результатом работ, выполненных за последние 30 лет, стало понимание того, что гиппокамп критически необходим для конфигурационного обучения – причем как для запоминания, так и для извлечения из памяти.

Однако в отношении вовлечения новой коры больших полушарий как на ранних стадиях обучения, т.е. до осуществления системной консолидации, так и после ее завершения, остается много неясного. На животных с применением хронической регистрации локальных потенциалов поля и нейронной активности этот вопрос исследовать трудно, поскольку хроническая регистрация обычно диктует свои ограничения: как правило регистрацию проводят на уже обученных

животных, причем срок, прошедший от обучения до регистрации, обычно остается неизвестным. Наоборот, на людях с помощью современных методов нейровизуализации регистрировать активность новой коры больших полушарий непосредственно после выработки ассоциации как раз удобно и целесообразно. Однако, несмотря на это, ни в одном из известных нам исследований с применением нейровизуализации на людях не провели повторной регистрации, скажем, через неделю после выработки ассоциации.

Такой пробел в исследовании вовлечения коры больших полушарий в динамику системной консолидации представляется очень странным. Современное понимание системной консолидации – при учете единодушия в отношении критического вовлечения гиппокампа – вообще не предполагает сколько-нибудь значимого участия коры больших полушарий в день выработки конфигурационной ассоциации. Однако это входит в противоречие с рядом экспериментальных данных, рассмотренных в настоящем обзоре. Для того, чтобы прояснить этот вопрос, нужны тщательно спланированные нейровизуализационные исследования, обязательно с проведением регистрации до и после протекания предполагаемой системной консолидации.

Еще одно важное требование к таким исследованиям, которое выполнялось лишь в очень немногих работах, рассмотренных выше, – это такое планирование эксперимента, которое обеспечивает аккуратную балансировку между условиями эксперимента ради возможности корректного сравнения элементного и конфигурационного путей обучения. В противном случае, аргументы в пользу вовлечения новой коры больших полушарий ослаблены возможностью альтернативных интерпретаций, сводящихся к различиям в активации коры при протекании процессов (например, сенсорных), не релевантных по отношению к конфигурационной задаче как таковой.

Еще одним крайне существенным недостатком практически всех исследований конфигурационного обучения, рассмотренных выше, является преобладающее использование отрицательного подкрепления. Это методический прием оправдан при работе с грызунами, однако не совсем понятно, почему практически все исследования на человеке придерживались трансляционной логики, понимаемой столь буквально. В результате во многих рассмотренных выше работах значительный акцент ставится на проекции от гиппокампа в миндалину, и отмечается активность в других мозговых структурах, предположительно связанная со страхом или дискомфортом, – в то время как прочие механизмы остаются вне фокуса исследования. Важное, но практически единственное известное нам исключение – это работа К. Дункан с соавторами [Duncan et al., 2018], в которой обратная связь, подаваемая испытуемым, были лишь абстрактными сообщениями на экране монитора. Отдельно следует упомянуть рассмотренные выше эксперименты группы Р. Кирогги с сотрудниками [Ison et al., 2015], в которых не использовалось вообще никакого биологически значимого подкрепления, что позволило исследовать феномен конфигурационного обучения в чистом виде. Однако в подавляющем большинстве работ даже на людях использовали физически крайне неприятную и болезненную стимуляцию. Это может быть обосновано, если, например, работа ориентирована на изучение механизмов посттравматического сенсорного расстройства у человека, однако для фундаментального понимания вопроса требуется более широкий подход в отношении знака подкрепления.

Кроме того, значительная часть исследований конфигурационного обучения содержит в себе еще одну потенциальную проблему – для изучения собственно конфигурационного обучения в подавляющем большинстве случаев применяются задачи, ориентированные на обстановочное (контекстное) обучение. Опять же, это характерно и для экспериментов на животных, и на людях, с важным исключением в виде

всё той же работы К. Дункан с соавторами [Duncan et al., 2018]. Хотя при обстановочном обучении восприятие контекста часто является конфигурационным по сути, в будущем желательно разделять эти понятия, применяя конфигурационные задачи, не требующие обстановочного обучения.

Интерес к ассоциативному обучению в настоящее время не только не уменьшается, но даже растет. Например, в настоящее время предполагается, что речевое обучение – а именно запоминание смысла слов – основано на нейробиологических механизмах ассоциативного обучения [Pulvermüller, 2005; Pulvermüller, 2018]. При этом для животных с высокоразвитой нервной системой – и особенно для человека – естественно ориентироваться на сложные конфигурации стимулов: очевидно, это давало значительные преимущества в ходе естественного отбора, так как позволяло выявлять и использовать сложные закономерности в окружающей среде, недоступные животным с более примитивным мозгом.

Именно такое усложнение И.П. Павлов описывал как проявление “синтетической деятельности мозга” [Павлов, 1949]. Подобная возможность образовывать ассоциации на основе сложных конфигураций стимулов хорошо согласуется с современными воззрениями на раннее проявление сознания – то начало, которое открыло путь к формированию развитого сознания [Bronfman et al., 2016; Feinberg and Mallatt, 2016; Ginsburg and Jablonka, 2019; Razran, 1971]. Настоящим обзором мы преследовали цель не только привлечь внимание к данному феномену конфигурационного обучения, столь значимому в контексте эволюции мозга и сознания, но и обозначить пути для его дальнейшего экспериментального исследования.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-78-00010, <https://rscf.ru/project/23-78-00010/>.

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект». Исследование выполнено на Уникальной научной установке «Центр нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центр)» МГППУ. Также мы благодарны К.А. Тороповой за плодотворные замечания и предложения при написании рукописи обзора.

Литература

Ивашкина О. И., Торопова К. А., Рощина М. А., Анохин К. В. Формирование и извлечение ассоциативной памяти на комплексный сигнал у мышей: специфическое участие нейронов области СА1 гиппокампа // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. V. 70. № 3. Р. 327–341.

Павлов И. П. Полное собрание трудов. В 5 томах. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1949.

Палладин А. Образование искусственных условных рефлексов из суммы раздражений // Труды общества русских врачей в СПб. 1906. № 73. Р. 393.

Перельцвейг И. Я. Материалы к учению об условных рефлексах. Диссертация. СПб, 1907.

Разоренова А. М., Скавронская В. В., Тюленев Н. Б., Рытикова А. М., Чернышев Б. В. Может ли научение новым словам в слуховой модальности вести к быстрому формированию пластических перестроек в коре больших

полушарий у взрослых? // Современная зарубежная психология. 2020. V. 9. № 2. P. 46-56.

Acheson D. T., Gresack J. E., Risbrough V. B. Hippocampal dysfunction effects on context memory: Possible etiology for posttraumatic stress disorder // Neuropharmacology. 2012. V. 62. № 2. P. 674-685.

Aggleton J. P., Sanderson D. J., Pearce J. M. Structural learning and the hippocampus // Hippocampus. 2007. V. 17. № 9. P. 723-734.

Albasser M. M., Dumont J. R., Amin E., Holmes J. D., Horne M. R., Pearce J. M., Aggleton J. P. Association rules for rat spatial learning: The importance of the hippocampus for binding item identity with item location // Hippocampus. 2013. V. 23. № 12. P. 1162-1178.

Alvarado M. C., Rudy J. W. Some properties of configural learning: An investigation of the transverse-patterning problem // Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes. 1992. V. 18. № 2. P. 145-153.

Alvarado M. C., Rudy J. W. A comparison of “configural” discrimination problems: Implications for understanding the role of the hippocampal formation in learning and memory // Psychobiology. 1995. V. 23. № 3. P. 178-184.

Alvarez R. P., Biggs A., Chen G., Pine D. S., Grillon C. Contextual Fear Conditioning in Humans: Cortical-Hippocampal and Amygdala Contributions // The Journal of Neuroscience. 2008. V. 28. № 24. P. 6211-6219.

Anagnostaras S. G., Gale G. D., Fanselow M. S. Hippocampus and contextual fear conditioning: Recent controversies and advances // Hippocampus. 2001. V. 11. № 1. P. 8-17.

Andreatta M., Glotzbach-Schoon E., Mühlberger A., Schulz S. M., Wiemer J., Pauli P. Initial and sustained brain responses to contextual conditioned anxiety in humans // Cortex. 2015. V. 63. P. 352-363.

Baeuchl C., Meyer P., Hoppstädter M., Diener C., Flor H. Contextual fear conditioning in humans using feature-identical contexts // Neurobiology of Learning and Memory. 2015. V. 121. P. 1-11.

Bisby J. A., Burgess N., Brewin C. R. Reduced Memory Coherence for

Negative Events and Its Relationship to Posttraumatic Stress Disorder // *Current Directions in Psychological Science*. 2020. V. 29. № 3. P. 267-272.

Brincat S. L., Miller E. K. Frequency-specific hippocampal-prefrontal interactions during associative learning // *Nature neuroscience*. 2015. V. 18. № 4. P. 576-81.

Bronfman Z. Z., Ginsburg S., Jablonka E. The Transition to Minimal Consciousness through the Evolution of Associative Learning // *Frontiers in Psychology*. 2016. V. 7. P. 1954.

Büchel C., Morris J., Dolan R. J., Friston K. J. Brain Systems Mediating Aversive Conditioning: an Event-Related fMRI Study // *Neuron*. 1998. V. 20. № 5. P. 947-957.

Cashdollar N., Malecki U., Rugg-Gunn F. J., Duncan J. S., Lavie N., Duzel E. Hippocampus-dependent and -independent theta-networks of active maintenance // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. V. 106. № 48. P. 20493-20498.

Chang S.-D., Liang K. C. The hippocampus integrates context and shock into a configural memory in contextual fear conditioning // *Hippocampus*. 2017. V. 27. № 2. P. 145-155.

Corcoran K. A., Maren S. Hippocampal Inactivation Disrupts Contextual Retrieval of Fear Memory after Extinction // *The Journal of Neuroscience*. 2001. V. 21. № 5. P. 1720-1726.

Davis M., Whalen P. J. The amygdala: vigilance and emotion // *Mol. Psychiatry*. 2001. V. 6. № 1. P. 13-34.

Davis M. H., Gaskell M. G. A complementary systems account of word learning: neural and behavioural evidence // *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*. 2009. V. 364. № 1536. P. 3773-3800.

Debiec J., Diaz-Mataix L., Bush D. E. A., Doyère V., LeDoux J. E. The selectivity of aversive memory reconsolidation and extinction processes depends on the initial encoding of the Pavlovian association // *Learning & Memory*. 2013. V. 20. № 12. P. 695-699.

Dumont J., Petrides M., Sziklas V. Functional dissociation between fornix and hippocampus in spatial conditional learning // *Hippocampus*. 2007. V. 17. № 12. P. 1170-1179.

Duncan K., Doll B. B., Daw N. D., Shohamy D. More Than the Sum of Its Parts: A Role for the Hippocampus in Configural Reinforcement Learning // *Neuron*. 2018. V. 98. № 3. P. 645-657.

Eichenbaum H. The hippocampus: The shock of the new // *Curr.Biol*. 1999. V. 9. № 13. P. R482-R484.

Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory // *Neuron*. 2004. V. 44. № 1. P. 109-120.

Eichenbaum H., Cohen N. J. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? // *Neuron*. 2014. V. 83. № 4. P. 764-70.

Fanselow M. S. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus // *Behavioural Brain Research*. 2000. V. 110. № 1. P. 73-81.

Fanselow M. S., Poulos A. M. The Neuroscience of Mammalian Associative Learning // *Annual Review of Psychology*. 2005. V. 56. № 1. P. 207-234.

Feinberg T. E., Mallatt J. The nature of primary consciousness. A new synthesis // *Consciousness and Cognition*. 2016. V. 43. P. 113-127.

Fiebig F., Lansner A. Memory consolidation from seconds to weeks: a three-stage neural network model with autonomous reinstatement dynamics // *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2014. V. 8. P. 64.

Friston K. J. The free-energy principle: a unified brain theory? // *Nature Reviews Neuroscience*. 2010. V. 11. № 2. P. 127-138.

Fuentemilla L., Penny W. D., Cashdollar N., Bunzeck N., Düzel E. Theta-Coupled Periodic Replay in Working Memory // *Current Biology*. 2010. V. 20. № 7. P. 606-612.

Gaskell M. G., Dumay N. Lexical competition and the acquisition of novel

words // *Cognition*. 2003. V. 89. № 2. P. 105-132.

Gastaldi C., Schwalger T., De Falco E., Quiroga R. Q., Gerstner W. When shared concept cells support associations: Theory of overlapping memory engrams // *PLOS Computational Biology*. 2022. V. 17. № 12. P. e1009691.

Ghazanfar A. A., Schroeder C. E. Is neocortex essentially multisensory? // *Trends Cogn Sci*. 2006. V. 10. № 6. P. 278-85.

Gilbertson M. W., Williston S. K., Paulus L. A., Lasko N. B., Gurvits T. V., Shenton M. E., Pitman R. K., Orr S. P. Configural Cue Performance in Identical Twins Discordant for Posttraumatic Stress Disorder: Theoretical Implications for the Role of Hippocampal Function // *Biological Psychiatry*. 2007. V. 62. № 5. P. 513-520.

Ginsburg S., Jablonka E. The evolution of the sensitive soul: learning and the origins of consciousness. Cambridge, MA: MIT Press, 2019.

Glenn D. E., Risbrough V. B., Simmons A. N., Acheson D. T., Stout D. M. The Future of Contextual Fear Learning for PTSD Research: A Methodological Review of Neuroimaging Studies // *Behavioral Neurobiology of PTSD* / Vermetten E. и др. Cham: Springer International Publishing, 2018. С. 207-228.

Gluck M. A., Myers C. E. Hippocampal mediation of stimulus representation: A computational theory // *Hippocampus*. 1993. V. 3. № 4. P. 491-516.

Goldfarb E. V., Blow T., Dunsmoor J. E., Phelps E. A. Elemental and configural threat learning bias extinction generalization // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2021. V. 180. P. 107405.

Griffiths B. J., Jensen O. Gamma oscillations and episodic memory // *Trends in Neurosciences*. 2023. V. 46. № 10. P. 832-846.

Hannula D. E., Tranel D., Cohen N. J. The Long and the Short of It: Relational Memory Impairments in Amnesia, Even at Short Lags // *The Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26. № 32. P. 8352-8359.

Ison Matias J., Quiroga R., Fried I. Rapid Encoding of New Memories by Individual Neurons in the Human Brain // *Neuron*. 2015. V. 87.

№ 1. P. 220-230.

Jones C. E., Ringuet S., Monfils M.-H. Learned together, extinguished apart: reducing fear to complex stimuli // *Learning & Memory*. 2013. V. 20. № 12. P. 674-685.

Kheirbek Mazen A., Drew Liam J., Burghardt Nesha S., Costantini Daniel O., Tannenholz L., Ahmari Susanne E., Zeng H., Fenton André A., Hen R. Differential Control of Learning and Anxiety along the Dorsoventral Axis of the Dentate Gyrus // *Neuron*. 2013. V. 77. № 5. P. 955-968.

Kimchi R. The Role of Wholistic/Configural Properties versus Global Properties in Visual Form Perception // *Perception*. 1994. V. 23. № 5. P. 489-504.

Knapska E., Macias M., Mikosz M., Nowak A., Owczarek D., Wawrzyniak M., Pieprzyk M., Cymerman I. A., Werka T., Sheng M., Maren S., Jaworski J., Kaczmarek L. Functional anatomy of neural circuits regulating fear and extinction // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. V. 109. № 42. P. 17093-17098.

Kolibius L. D., Roux F., Parish G., Ter Wal M., Van Der Plas M., Chelvarajah R., Sawlani V., Rollings D. T., Lang J. D., Gollwitzer S., Walther K., Hopfengärtner R., Kreiselmeier G., Hamer H., Staresina B. P., Wimber M., Bowman H., Hanslmayr S. Hippocampal neurons code individual episodic memories in humans // *Nature Human Behaviour*. 2023.

Kozunov V. V., West T. O., Nikolaeva A. Y., Stroganova T. A., Friston K. J. Object recognition is enabled by an experience-dependent appraisal of visual features in the brain's value system // *NeuroImage*. 2020. V. 221. P. 117143.

Kubie J. L., Levy E. R. J., Fenton A. A. Is hippocampal remapping the physiological basis for context? // *Hippocampus*. 2020. V. 30. № 8. P. 851-864.

Lang S., Kroll A., Lipinski S. J., Wessa M., Ridder S., Christmann C., Schad L. R., Flor H. Context conditioning and extinction in humans: differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex // *European Journal of Neuroscience*. 2009. V. 29. № 4. P. 823-832.

LeDoux J. E. Emotion circuits in the brain // *Annu.Rev.Neurosci.* 2000. V. 23. P. 155-184.

Maren S., Aharonov G., Fanselow M. S. Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats // *Behavioural Brain Research.* 1997. V. 88. № 2. P. 261-274.

Maren S., Phan K. L., Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology // *Nature Reviews Neuroscience.* 2013. V. 14. № 6. P. 417-428.

Marschner A., Kalisch R., Vervliet B., Vansteenwegen D., Büchel C. Dissociable Roles for the Hippocampus and the Amygdala in Human Cued versus Context Fear Conditioning // *The Journal of Neuroscience.* 2008. V. 28. № 36. P. 9030.

Monti J. M., Cooke G. E., Watson P. D., Voss M. W., Kramer A. F., Cohen N. J. Relating Hippocampus to Relational Memory Processing across Domains and Delays // *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2015. V. 27. № 2. P. 234-245.

Moscovitch M., Gilboa A. Has the concept of systems consolidation outlived its usefulness? Identification and evaluation of premises underlying systems consolidation // *Fac Rev.* 2022. V. 11. P. 33.

Nadel L., Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex // *Curr.Opin.Neurobiol.* 1997. V. 7. № 2. P. 217-227.

Navon D. Forest before trees: The precedence of global features in visual perception // *Cognitive Psychology.* 1977. V. 9. № 3. P. 353-383.

Novikov N. A., Bryzgalov D. V., Chernyshev B. V. Theta and Alpha Band Modulations Reflect Error-Related Adjustments in the Auditory Condensation Task // *Frontiers in Human Neuroscience.* 2015. V. 9. P. 673.

Olsen R. K., Rondina li R., Riggs L., Meltzer J. A., Ryan J. D. Hippocampal and neocortical oscillatory contributions to visuospatial binding and comparison // *Journal of Experimental Psychology: General.* 2013. V. 142. № 4. P. 1335-1345.

Pearce J. M. A model for stimulus generalization in Pavlovian conditioning // *Psychological Review*. 1987. V. 94. № 1. P. 61-73.

Piepers D., Robbins R. A Review and Clarification of the Terms “holistic,” “configural,” and “relational” in the Face Perception Literature // *Frontiers in Psychology*. 2012. V. 3. P. 559.

Poch C., Fuentemilla L., Barnes G. R., Düzel E. Hippocampal Theta-Phase Modulation of Replay Correlates with Configural-Relational Short-Term Memory Performance // *The Journal of Neuroscience*. 2011. V. 31. № 19. P. 7038-7042.

Pohlack S. T., Nees F., Liebscher C., Cacciaglia R., Diener S. J., Ridder S., Woermann F. G., Flor H. Hippocampal but not amygdalar volume affects contextual fear conditioning in humans // *Human Brain Mapping*. 2012. V. 33. № 2. P. 478-488.

Pohlack S. T., Nees F., Ruttorf M., Schad L. R., Flor H. Activation of the ventral striatum during aversive contextual conditioning in humans // *Biological Psychology*. 2012. V. 91. № 1. P. 74-80.

Pulvermüller F. Brain mechanisms linking language and action // *Nature Reviews Neuroscience*. 2005. V. 6. № 7. P. 576-582.

Pulvermüller F. Neural reuse of action perception circuits for language, concepts and communication // *Progress in Neurobiology*. 2018. V. 160. P. 1-44.

Quiroga R. Q. Concept cells: the building blocks of declarative memory functions // *Nature Reviews Neuroscience*. 2012. V. 13. № 8. P. 587-597.

Razorenova A. M., Chernyshev B. V., Nikolaeva A. Y., Butorina A. V., Prokofyev A. O., Tyulenev N. B., Stroganova T. A. Rapid Cortical Plasticity Induced by Active Associative Learning of Novel Words in Human Adults // *Frontiers in Neuroscience*. 2020. V. 14. P. 895.

Razran G. Studies in configural conditioning: I. Historical and preliminary experimentation // *The Journal of General Psychology*. 1939. V. 21. № 2. P. 307-330.

Razran G. Studies in configural conditioning: IV. Gestalt organization and configural conditioning // *The Journal of Psychology*. 1939. V. 7. № 1. P. 3-16.

Razran G. Mind in evolution: An East-West synthesis of learned behavior and cognition. Houghton Mifflin, 1971.

Rey H. G., De Falco E., Ison M. J., Valentin A., Alarcon G., Selway R., Richardson M. P., Quiñan Quiroga R. Encoding of long-term associations through neural unitization in the human medial temporal lobe // *Nature Communications*. 2018. V. 9. № 1. P. 4372.

Rodríguez-Fornells A., Cunillera T., Mestres-Missé A., de Diego-Balaguer R. Neurophysiological mechanisms involved in language learning in adults // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. V. 364. № 1536. P. 3711-3735.

Rudy J. W. Context representations, context functions, and the parahippocampal–hippocampal system // *Learning & Memory*. 2009. V. 16. № 10. P. 573-585.

Rudy J. W., Huff N. C., Matus-Amat P. Understanding contextual fear conditioning: insights from a two-process model // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2004. V. 28. № 7. P. 675-685.

Rudy J. W., Sutherland R. J. Configural association theory and the hippocampal formation: An appraisal and reconfiguration // *Hippocampus*. 1995. V. 5. № 5. P. 375-389.

Sakimoto Y., Hattori M., Takeda K., Okada K., Sakata S. Hippocampal theta wave activity during configural and non-configural tasks in rats // *Experimental Brain Research*. 2013. V. 225. № 2. P. 177-185.

Sakimoto Y., Mitsushima D. Hippocampal Theta Activity During Stimulus Discrimination Task // *Electroencephalography* / Phakkharawat S. Rijeka: IntechOpen, 2017. C. 11-22.

Sakimoto Y., Okada K., Takeda K., Sakata S. Transient Decline in Hippocampal Theta Activity during the Acquisition Process of the Negative Patterning Task // *PLOS ONE*. 2013. V. 8. № 7. P. e70756.

Sakimoto Y., Sakata S. The transient decline in hippocampal theta power during response inhibition in a positive patterning task // *NeuroReport*. 2015. V. 26. № 14. P. 833-837.

Sanderson D. J., Pearce J. M., Kyd R. J., Aggleton J. P. The importance of the rat hippocampus for learning the structure of visual arrays // *European Journal of Neuroscience*. 2006. V. 24. № 6. P. 1781-1788.

Sehlmeyer C., Schöning S., Zwitserlood P., Pfliderer B., Kircher T., Arolt V., Konrad C. Human Fear Conditioning and Extinction in Neuroimaging: A Systematic Review // *PLOS ONE*. 2009. V. 4. № 6. P. e5865.

Stout D. M., Glenn D. E., Acheson D. T., Simmons A. N., Risbrough V. B. Characterizing the neural circuitry associated with configural threat learning // *Brain Research*. 2019. V. 1719. P. 225-234.

Stout D. M., Glenn D. E., Acheson D. T., Spadoni A. D., Risbrough V. B., Simmons A. N. Neural measures associated with configural threat acquisition // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018. V. 150. P. 99-106.

Sutherland R. J., Rudy J. W. Configural association theory: The role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia // *Psychobiology*. 1989. V. 17. № 2. P. 129-144.

Tonegawa S., Morrissey M. D., Kitamura T. The role of engram cells in the systems consolidation of memory // *Nature Reviews Neuroscience*. 2018. V. 19. № 8. P. 485-498.

Urcelay G. P., Miller R. R. The functions of contexts in associative learning // *Behavioural Processes*. 2014. V. 104. P. 2-12.

Watson P. D., Voss J. L., Warren D. E., Tranel D., Cohen N. J. Spatial reconstruction by patients with hippocampal damage is dominated by relational memory errors // *Hippocampus*. 2013. V. 23. № 7. P. 570-580.

Weinberger N. M. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex // *Nat.Rev.Neurosci*. 2004. V. 5. № 4. P. 279-290.

Yadav R., Hillman B. G., Gupta S. C., Suryavanshi P., Bhatt J. M., Pavuluri R., Stairs D. J., Dravid S. M. Deletion of Glutamate Delta-1 Receptor in Mouse

Leads to Enhanced Working Memory and Deficit in Fear Conditioning // PLOS ONE. 2013. V. 8. № 4. P. e60785.

Yoshida M., Chinzorig C., Matsumoto J., Nishimaru H., Ono T., Yamazaki M., Nishijo H. Configural Cues Associated with Reward Elicit Theta Oscillations of Rat Retrosplenial Cortical Neurons Phase-Locked to LFP Theta Cycles // Cerebral Cortex. 2021. V. 31. № 5. P. 2729-2741.

Zeliony G. Contribution a l'analyse des excitants complexes des reflexes conditionnels. Institut Impérial de médecine expérimentale, 1910.

Zheng J., Stevenson R. F., Mander B. A., Mnatsakanyan L., Hsu F. P. K., Vadera S., Knight R. T., Yassa M. A., Lin J. J. Multiplexing of Theta and Alpha Rhythms in the Amygdala-Hippocampal Circuit Supports Pattern Separation of Emotional Information // Neuron. 2019. V. 102. № 4. P. 887-898.