

ТЕТА-ОСЦИЛЛЯЦИИ И КОМПАРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ГИППОКАМПА

© 2024 г. В.Ф. Кичигина*,#

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

#E-mail: vkitchigina@gmail.com

Поступила в редакцию 18.03.2024 г.

После доработки 18.03.2024 г.

Принята к публикации 19.06.2024 г.

Обнаружение изменений/новизны окружающей среды имеет базовое значение для адаптивного поведения. Путем сравнения (компарации) текущего контекста с предыдущим, живые организмы могут делать прогнозы и корректировать свои действия. Механизмы и структуры мозга, участвующие в функции компарации, пока в достаточной мере не выяснены. Имеющиеся работы подчеркивают особый вклад гиппокампа в процесс компарации; указывается, что выявление новизны осуществляется нейронами гиппокампа посредством реализации механизмов совпадения-несовпадения, или рассогласования. Здесь мы приводим сведения о существующих гипотезах того, как реализуются эти механизмы, какие еще структуры мозга участвуют в обнаружении несоответствий, как они связаны с гиппокампом, и какие процессы этому способствуют. Предполагается, в частности, что не новизна сама по себе, а только та новизна, которая контрастирует с ранее приобретенным опытом, инициирует процесс рассогласования. Анализируются доводы о том, что решающую роль в функционировании гиппокампа как компаратора играет тета-ритм. Тета-осцилляции, вызванные появлением нового сигнала/изменением обстановки, опосредуют механизм временной координации структур, участвующих в функции сравнения. При компарации тета-ритм функционирует как активный фильтр: он участвует в отборе и пропуске нового сигнала в систему регистрации в гиппокампе. Возрастание тета-осцилляций и их когерентности в структурах мозга, обрабатывающих новую информацию, служит сигналом рассогласования, облегчающим изменение стратегии поведения. Кроме тета-ритма, гамма-осцилляции также участвуют в компарации: во время генерации тета-ритма в префронтальной коре, временное совпадение гамма-осцилляций в других областях мозга с определенной фазой тета-цикла может выполнять функцию компарации во время процесса запоминания. Глубокое понимание механизмов осуществления компараторной функции и ее нарушений может помочь в лечении таких патологий, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, височная эпилепсия и многих других.

Ключевые слова: компарация, септо-гиппокампальная система, поведение, память, детекция новизны, рассогласование.

DOI: 10.31857/S0006302924040149, EDN: NGEUXB

*Посвящается памяти заслуженного деятеля науки РФ
Ольги Сергеевны Виноградовой (к 95-летию со дня рождения)*

Выживание организма часто зависит от его способности обнаруживать изменения в окружающей обстановке и реагировать на неожиданные и потенциально угрожающие ему события [1–3]. Известно, что у животных существует механизм для эффективной обработки поступающей информации и выявления изменений путем сравнения (компарации) особенностей новой обстанов-

ки с предшествующим состоянием среды. Это позволяет им делать довольно точные прогнозы/предсказания относительно того, что случится вследствие «стандартного» поведения в новом окружении, и, как следствие, вносить в него необходимые изменения. С помощью механизма совпадения-несовпадения формируется персональный опыт, кодируемый и сохраняемый в эпизодической (автобиографической) памяти [4–6].

Функция компарации, осуществляемая мозгом, интенсивно изучается, однако ее механизмы и структуры, участвующие в ней, пока окончательно не выяснены. Уникальное анатомическое

Сокращения: МСДБ — медиальное септальное ядро и ядро диагонального пучка Брока, ЗИ — зубчатая извилина, ПФК — префронтальная кора, дПФК — дорзолатеральная префронтальная кора, фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография, ЛПП — локальные полевые потенциалы.

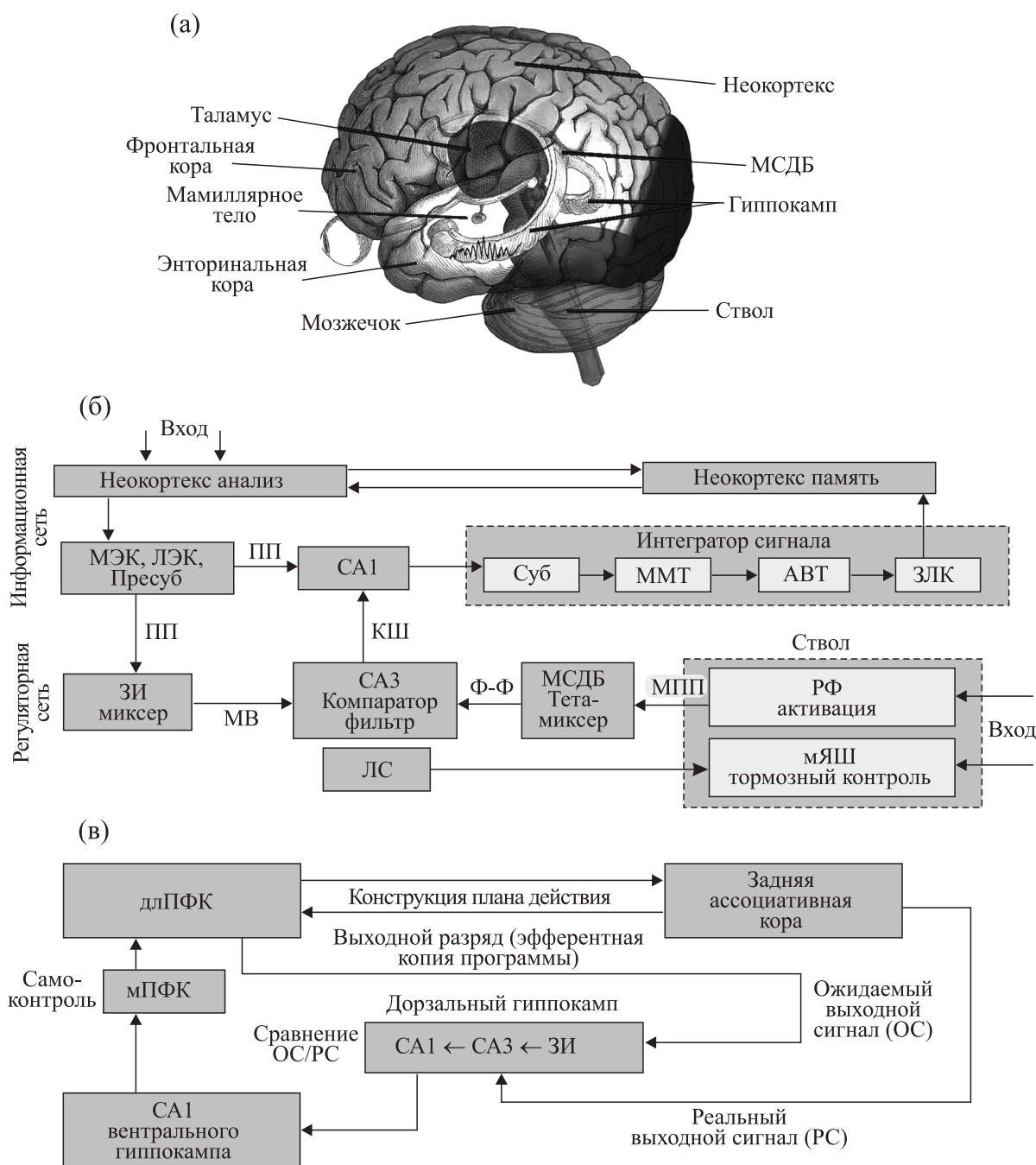


Рис. 1. Модели компаратора. (а) – Схематическое изображение мозга человека с обозначением основных структур, участвующих в процессе компарации. (б) – Компаратор в модели Виноградовой. Обозначения: МЭК – медиальная энторинальная кора, ЛЭК – латеральная энторинальная кора, Пресуб – пресубикулум, Суб – субикулум, ММТ – медиальное мамиллярное тело (часть гипоталамуса), АВТ – антеровентральное ядро таламуса, ЗЛК – задняя лимбическая кора, ЗИ – зубчатая извилина, МСДБ – медиальная септальная область, ЛС – латеральное септальное ядро, КШ – коллатерали Шаффера, РФ – ретикулярная формация, мЯШ – медианное ядро шва. Источники – работы [16, 19, 47]. (в) – Компаратор в модели Ньюмана. Обозначения: дЛПФК – дорзолатеральная префронтальная кора, мПФК – медиальная префронтальная кора, ЗИ – зубчатая извилина. Источник – работа [6]. Пояснения в тексте.

строение, связи с другими областями мозга и пластические свойства гиппокампа делают его идеально подходящей структурой, выполняющей сравнение прошлого опыта и реального окруже-

ния (рис. 1а,б). Существуют различные гипотезы, моделирующие функцию компарации, которые рассматривают, кроме гиппокампа, и другие структуры мозга. Относительно центральной об-

ласти, благодаря которой реализуется механизм совпадения-несовпадения, в литературе имеются противоречия.

Известно, что в новой обстановке или при поступлении нового сигнала в гиппокампе генерируются тета-осцилляции (сетевая синусоидальная активность, имеющая частоту от 4 до 12 Гц). В литературе имеется большой пласт работ, посвященных механизму происхождения и функциональному значению тета-ритма; предполагается, в частности, что ключевую роль в этих процессах играет часть передне-базального мозга, медиальная септальная область (медиальное септальное ядро и ядро диагонального пучка Брока – МСДБ) (см. работу [7]). Многие исследования о роли тета-ритма в работе гиппокампа опираются на особое значение этой осцилляторной активности в его компараторной функции. Однако остаются вопросы, в частности: 1) ограничено ли тета-диапазоном участие осцилляций в функции рассогласования, и 2) какую роль играет изменение выраженности ритмической активности в осуществлении компараторной функции. Выяснение существующих в данном аспекте проблем имеет большое значение, т.к. снижение способности выявления изменений/новизны в окружающей среде свидетельствует о когнитивных отклонениях, приводящих к развитию нейродегенеративных заболеваний. Понимание механизма компарации и его нарушений может помочь в терапии таких патологий, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, височная эпилепсия и др.

В обзоре обсуждаются нерешенные вопросы и предложения по дальнейшим исследованиям.

ГИПОТЕЗЫ КОМПАРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ МОЗГА

В нейрофизиологии использование термина «компаратор» чаще всего подразумевает клеточные механизмы, требуемые для сравнения ожидаемых результатов поведения с его фактическими результатами [8, 9]. Нейронные компараторы часто описываются как детекторы совпадения/несовпадения, так как они определяют, совпадает или не совпадает фактическое поведение с ожидаемым [10].

В одной из самых ранних работ, имеющих отношение к функции компарации [11], предполагалось, что ключевым моментом в поведении живых организмов является планирование, и что планирование имеет перспективную направленность на ожидаемый результат. Согласно автору этой работы Э. Фон Хольсту (E. Von Holst), фактические результаты запланированного (референтного) действия сравниваются в мозге с ожидаемыми результатами, закодированными в эфферентной копии; при этом планирование

возможно изменять в том случае, если поведение не соответствует ожидаемому.

Термин «компаратор» в физиологии был введен Дж. Миллером (G.A. Miller) с коллегами в 1960 г. для объяснения того, как организмы используют планирование действий для целенаправленных движений по когнитивным картам [12]. Модель, предложенная авторами, явилась связующим звеном между «когнитивными функциями и действием».

В России идея компарации развивалась в 60-х годах XX века П.К. Анохиным. Им была представлена модель планирования поведения, где подчеркивалась критическая важность компараторной системы для формирования будущего поведения; рассогласование между ожиданием и реальным результатом, как предполагалось, приводит к формированию новой программы действий [13].

Впервые предположение о гиппокампе как структуре, осуществляющей компараторную функцию в мозге, была выдвинута О.С. Виноградовой в 1970 г. [14]. При регистрации ответов нейронов поля СА3 гиппокампа на натуральные стимулы (звуковые тоны, вспышки, засветку помещения, щелчки и т.д.) у бодрствующих кроликов ею и ее коллегами было обнаружено, что гиппокампальные нейроны снижали или повышали частоту разрядов, но при повторном предъявления стимулов эти реакции затухали; однако изменение параметров стимула приводило к возобновлению реакций. В то же время нейроны входных структур, как со стороны ствола мозга, так и со стороны неокортекса, демонстрировали, как правило, незатухающие или усиливающиеся/формирующиеся по мере повторения сигналов реакции. Предполагалось, что эти нейроны гиппокампа детектировали отсутствие «конгруэнтности», или соответствия, т.е. наличие рассогласования (*mismatch*) между следовой системой (хранящейся информацией о сигнале) и действительным стимулом. Отсутствие или угасание реакций расценивалось как формирование такого соответствия (*match*). Основываясь на таком свойстве *гиппокампальных нейронов*, Виноградова выдвигала свою первоначальную гипотезу компаратора как «детектора новизны» [14, 15]. Позже идея о гиппокампе как компараторе сенсорных сигналов несколько раз обновлялась ею [16–19]. В качестве местоположения компаратора указывалось поле СА3 гиппокампа: именно в эту область поступают сигналы по двум входам: с одной стороны, от ствола мозга, являясь относительно «сырыми», и, с другой стороны, от неокортекса, уже детально проанализированные. От коры к гиппокампу сигналы поступают через перфорантный путь (идущий от энторинальной коры) и зубчатую извилину (ЗИ), в то время как от ствола мозга — через ме-

диальную септальную область: медиальное септальное ядро и ядро диагонального пучка Брока (МСДБ) (см. рис. 1а,б). Предполагалось, что через эти два входа информация поступает в гиппокамп упорядоченно во времени, а именно, от энторинальной коры сигналы поступают с некоторой задержкой по сравнению с таковыми, поступающими от МСДБ. Такая упорядоченность осуществляется благодаря тета-ритму, генерируемому в гиппокампе, что облегчает процесс сравнения [19] (детали см. в разделе «Тета-осцилляции как инструмент в осуществлении компараторной функции»). Система СА3 «открыта», когда градуально формирующийся кортикальный сигнал отсутствует или слаб; она «закрывается», когда кортикальный сигнал уже оформлен.

Примерно в то же время, когда О.С. Виноградова создавала свою гипотезу компарации (вторая половина XX века — начало XXI века), Р. Ньюман (R. Numan) разрабатывал свою концепцию, основанную на сравнении ожидаемого и реального результатов *поведения*, в которой значительное место также отводилось гиппокампу [20–22]. Ньюман фокусировал свою гипотезу на использовании плана действий, который он называл программой. При этом предполагалось, что, когда организм взаимодействует с окружающей обстановкой, механизм оценки эффективности двигательной программы базируется на обратной связи, извлеченной из результатов реальных действий. Ньюман полагал, что задний гиппокамп (дорзальный гиппокамп у не-приматов), дорзолатеральная префронтальная кора (длПФК, или ее гомолог у не-приматов), а также МСДБ являются центральными областями этой системы [6, 21–23]. Его гипотеза постулировала, что двигательная программа (план действия) составляется в длПФК, базируясь на текущем контексте, мотивационном и эмоциональном состоянии организма и на предыдущем опыте, хранящемся в памяти. Когда двигательная программа уже сформирована, длПФК передает эфферентную копию программы (в виде разряда) гиппокампу, где она временно хранится как рабочая память. Проведенный Ньюманом анализ предполагает, что и длПФК, и гиппокамп хранят рабочую память для плана действия; при этом *гиппокампальная рабочая память служит компаратором*, чья функция — сигнализировать о соответствии или несоответствии информации, для усиления или модификации действия. В своей гипотезе Ньюман расположил компаратор в поле СА1 гиппокампа: «Область СА1 гиппокампа служит, по крайней мере частично, ассоциативным компаратором совпадений-несовпадений (associative match-mismatch comparator)» [23]. При этом он предполагал, что эфферентная копия, сформированная в длПФК и передаваемая в гиппокамп, сохраняется как рабочая память сначала в поле

СА3, а затем, когда инициируется ответ, эта копия передается в поле СА1. Таким образом, в гиппокампе ожидаемый ответ (закодированный в эфферентной копии) сравнивается с реальным ответом, извлеченным при реафферентации. Если ожидаемый и реальный ответы совпадают, гиппокамп передает сигнал в длПФК для консолидации текущего плана действия. В случае несовпадения, ошибочный сигнал также передается в длПФК, но при этом возникающий *сигнал ошибки* приводит к формированию новой двигательной программы как следствию только что законченного действия. Когда двигательная программа начинает осуществляться, МСДБ активирует гиппокампальный тета-ритм, что инициирует реафферентацию (сенсорные изменения, зависящие от ответа), передаваемую гиппокампу, для сравнения с эфферентной копией [23] (см. рис. 1в).

В 1982 г. Дж. Грэй (J.A. Gray) [24] представил описание компараторной модели, подобной таковой у Ньюмана [21], однако Грэй располагал компаратор в субикулуме (выходной области гиппокампа). Здесь информация о текущем сенсорном окружении и ожидаемых движениях в нем извлекалась из сенсорной ассоциативной коры и префронтальной коры соответственно. Эта информация передавалась к субикулуму через энторинальную кору. Предсказания об ожидаемых ответах/реакциях в поведении также передавались к субикулуму от таламуса, цингулума, височной и префронтальной областей коры. Таким образом, такой набор входов обеспечивал компаратор сенсорной информацией об окружающей обстановке, текущих и целевых двигательных программах и об ожидаемом изменении в поведении. Когда поведенческий акт инициировался, реальный (зависящий от окружения) ответ передавался через энторинальную кору к субикулуму для сравнения с ожидаемой реакцией. Если наблюдалось рассогласование между этими входами, ошибочный сигнал передавался к более высокоуровневым системам (предположительно в ПФК), которые прекращали или тормозили текущую программу действия. В случае же совпадения поддерживалась текущая двигательная программа.

И модель Ньюмана, и модель Грэя предполагали, что при компараторной дисфункции (невозможности определить несоответствие между ожидаемой и реальной реакцией в поведении, т.е. выявить ошибку) будет поддерживаться/сохраняться текущий план действия. Это приведет к возрастанию вероятности неизменности ответа, что является общим свойством у животных различных видов с повреждением септо-гиппокампальной системы. Ньюман в 1978 г. предположил [21], что повреждение септо-гиппокампальной системы ухудшает поведенческую гибкость как в

пространственных, так и в непространственных задачах, если внешние ориентиры, помогающие изменить поведение, недоступны. Когда же заметные внешние сигналы доступны (т.е. в облегченной задаче, где ориентирами являются внешние «ключи»), животные могут успешно обнаруживать ошибки и поддерживать поведенческую гибкость через другие области мозга, даже когда септо-гиппокампальная система повреждена; поведение в этом случае регулируется сигналами окружающей среды [25]. Многочисленные эксперименты показали, что повреждение септо-гиппокампальной системы (МСДБ, свод, гиппокамп) не ухудшает выполнение задач, управляемых *отчетливыми* экстероцептивными сигналами [26–31], хотя это и не является универсальным (например, см. [32]).

М. Мозер (M.B. Moser) и Э. Мозер (E.I. Moser) с коллегами в 2002 г. [33] представили свои доказательства наличия детектора несоответствия и расположили его в поле СА1 гиппокампа крыс. Они регистрировали активность отдельных пирамидных нейронов в этом поле, а крысы в это время учились находить передвигаемую скрытую платформу в кольцевом водном лабиринте (т.е., в гиппокамп-зависимой задаче). После того, как крысы научились находить платформу, нейроны снижали частоту разрядов. Последующее перемещение платформы на новое место приводило к увеличению частоты клеточных разрядов; оно сохранялось до тех пор, пока крыса искала новое место. Авторы предполагали, что повышение активности вызвалось изменением в расположении площадки по сравнению с тем местом, о котором животное помнило. Однако клетки СА1 не увеличивали частоты разрядов, если платформа перемещалась в *каждом* тесте. Это позволило авторам предположить, что *не новизна сама по себе* (в данном случае, конкретное расположение платформы, когда *ожидание* отсутствовало), а только та новизна, которая контрастирует с ранее приобретенным опытом (*изменение первоначального* расположения площадки), вызывает повышение активности [33].

В серии уникальных экспериментов с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) у человека, Д. Кумаран (D. Kumaran) и Э. Магуир (E.A. Maguire) в 2006 г. также получили свидетельства ассоциативных процессов совпадения-несовпадения в гиппокампе [34]. Авторы предположили, что гиппокамп распознает новизну, сравнивая текущий сенсорный вход и информацию, хранящуюся в памяти; новизна определяется, когда сенсорный вход не совпадает с ожиданием, извлеченным из опыта. В этих экспериментах участники подвергались тесту, где знакомые предметы появлялись в новом временном порядке (форма временной ассоциативной новизны). При этом сначала

они рассматривали предметы в специфической последовательности ($A > B > C > D$). После этого участникам предъявляли те же объекты в одной из следующих последовательностей: той же самой ($A > B > C > D$), абсолютно другой ($C > A > D > B$), или частично отличающейся ($A > B > D > C$), где последние два объекта менялись местами. Авторы обнаружили, что активность в гиппокампе была наибольшей в случае частичной новизны (где менялись местами последние два объекта); в то же время активность при предъявлении абсолютно другой последовательности была такой же, как и при показе исходной. Эти результаты продемонстрировали, что активация гиппокампа была максимальной, когда взятые из опыта *предсказания* того, какой объект появится следующим в последовательности, нарушались сенсорной *реальностью*. Таким образом, в этой работе была установлена биологическая реальность ассоциативных вычислений совпадений-несовпадений в гиппокампе человека. Исследователи заключили (так же, как это было сделано в более ранней работе в экспериментах на крысах [33], см. выше), что гиппокамп не реагирует на *новизну как таковую*, а участвует только в *ассоциативном процессе совпадения-несовпадения*. В других аналогичных работах с использованием фМРТ с высоким разрешением у человека [10, 35] определяли ключевую область гиппокампа, ответственную за выявление совпадения-несовпадения. Было обнаружено, что *только поле СА1* вовлечено в этот процесс.

Построение реалистичной модели нейрона поля СА1 гиппокампа [36] выявило, что она может воспроизводить ряд явлений и сигналы, описанные во многих исследованиях, которые послужили доказательством того, что именно поле СА1 является детектором несоответствия. В ней показано, что область СА1 гиппокампа действует как детектор ассоциативных несоответствий, сравнивая прогнозирующие сигналы от СА3 с сигналами от слоя III энторинальной коры, отражающими сенсорные входы.

Важно, что применение фМРТ, где изучалась активность многих структур мозга у человека [34], позволило выявить, что переринальная и энторинальная области коры отвечали активацией на *новизну как таковую*: там активация была одинаковой при абсолютно новой последовательности предметов и при частичном ее изменении. По-видимому, «задачей» этих регионов мозга была не компарация, а детальная обработка всех характеристик сигналов.

Дж. Лисман (J.E. Lisman) и А. Грейс (A.A. Grace) в 2005 г. также привели доказательства осуществления компарации в области СА1 дорзального гиппокампа крыс [37]. Их компаратор обнаруживает новизну, сравнивая *ожидаемые*

события, которые извлекаются из памяти и передаются в СА1 из СА3, с *фактическими событиями* (текущей реальностью), которые передаются в СА1 из неокортекса.

Д. Сантос-Пата (D. Santos-Pata) с коллегами в 2021 г. «поместили» компаратор в энторинально-гиппокампальную сеть [38]. Основанием для этого было предположение о том, что энторинальная цепь обеспечивает конвергенцию корковых входных сигналов и выходных сигналов гиппокампа в пределах одной области. Такая конвергенция осуществляется благодаря существованию возвратного торможения от СА1 к СА3 и ЗИ [39], а также проекций от слоев IV–VI энторинальной коры к гранулярным и ГАМКергическим нейронам ЗИ и от более глубоких слоев энторинальной коры к СА1 [40]. Это, а также пластические свойства гиппокампальных связей и создают условия для реализации процесса «компарации» между корковыми входными сигналами и выходными сигналами гиппокампа [41]. В указанной работе авторы предполагали, что основные вычисления, выполняемые компараторной энторинально-гиппокампальной сетью, нужны для минимизации несоответствия (mismatch) входа-выхода гиппокампа [38].

Анализ нейронной активности, регистрируемой О.С. Виноградовой и ее коллегами в разных областях гиппокампа и его входных структурах [19], показывает принципиальные различия между нейронами поля СА3 с равномерным мульти-модальным, преимущественно тормозным типом реакций с быстрым угашением и СА1-субикулярными нейронами, существенная часть которых имеет фазические реакции и структурированные оп-ответы, в зависимости от характеристик стимулов. Эти различия являются результатом организации афферентных входов к СА1 и СА3. Анализ нейронных реакций во входных структурах гиппокампа, их электрическая стимуляция, и хроническое отключение показывают большую функциональную значимость входа от ретикулярной формации ствола мозга для длительных (тонических) реакций, характерных для нейронов поля СА3. Этот входной сигнал перед поступлением в гиппокамп подвергается предварительной обработке в релейной структуре, МСДБ, где он становится более однородным. В этой работе также постулируется, что по другому входу (через энторинальную кору и пресубикулум) в гиппокамп поступает проанализированная в неокортексе информация (см. рис. 1б). Однако до входа в СА3 она дополнительно обрабатывается в зубчатой извилине, другой релейной структуре, где также происходит упрощение сигналов. В результате СА3 получает на свои два входа (от МСДБ и ЗИ) сообщения лишь о *наличии и уровне* входных сигналов в каждом из этих входов и выполняет относительно простые функции определения

совпадения/несовпадения их весов (*match/mismatch*). Для этой компараторной системы наличие сигнала на ретикуло-септальном входе *эквивалентно качеству новизны*. Кортикальный сигнал появляется с некоторой задержкой после его анализа в неокортексе и формирования в пре-гиппокампальных структурах; кроме того, задержка постепенно увеличивается за счет постепенных изменений, подобных длительной потенциации в синапсах перфорантного пути и ЗИ. Нейроны СА3 с потенцированными синапсами коркового входа не реагируют на сенсорные стимулы, т.е. повышенная эффективность корковых сигналов может расцениваться как «*знакомость сигнала*», прекращающая реакции нейронов СА3. Целостность обоих входов необходима для постепенного «привыкания» (угашения) сенсорных реакций в гиппокампе. Таким образом, гиппокамп рассматривался как структура, необходимая для обнаружения ассоциативных несоответствий между тем, что ожидается на основе прошлого опыта, и текущими сенсорными данными [19].

ТЕТА-ОСЦИЛЛЯЦИИ КАК ИНСТРУМЕНТ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ КОМПАРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ

Тета-ритм гиппокампа представляет собой сетевую синусоидальную активность в диапазоне от 4 до 12 Гц [42–46]. Экстраклеточные токи, лежащие в основе возникновения тета-осцилляций, генерируются в результате взаимодействия входов, идущих в гиппокамп со стороны неокортекса (через энторинальную кору) и ствола мозга (через МСДБ) и опосредуются потенциал-зависимыми Ca^{2+} -токами в дендритах пирамидных клеток гиппокампа [47] (рис. 2а).

ГАМКергические и холинергические проекции от МСДБ к гиппокамп (рис. 2а) играют решающую роль в генерации и регуляции тета-ритма [18, 40–42]. Повреждение или отключение МСДБ нарушает генерацию этого ритма [42, 43, 47–52] и приводит к поведенческим нарушениям, сходным с таковыми, возникающими при прямом повреждении гиппокампа [8, 49–51]. Тета-осцилляции обычно сопровождаются «гнездящимися» на тета-волне более высокочастотными гамма-осцилляциями (30–100 Гц) [46]. Выдвигалось множество гипотез о поведенческих коррелятах гиппокампального тета-ритма, в том числе: произвольное движение, обработка информации, сенсомоторная интеграция, обнаружение новизны, внимание и память [7, 19, 42, 43, 56, 57]. В 2002 г. Г. Бузаки (G. Buzsáki) приходит к выводу, что тета-цикл можно рассматривать как информационный квант, позволяющий обмениваться информацией взаимодействующим структурам благодаря фазовой синхронизации [43].

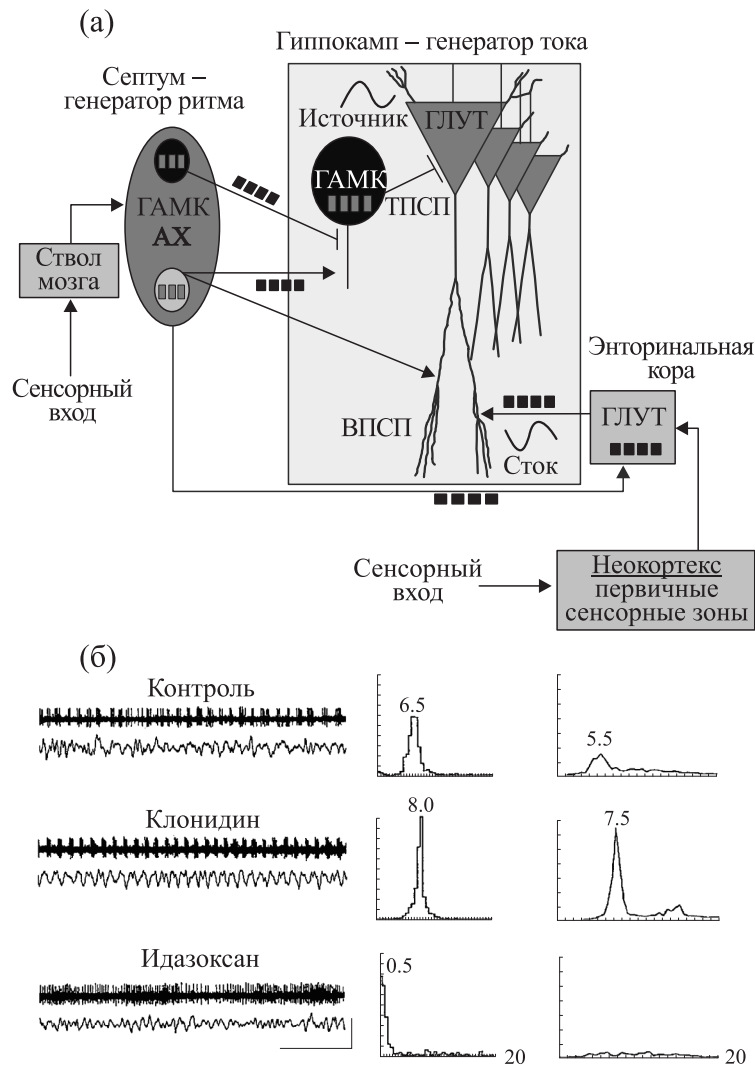


Рис. 2. Тета осцилляции в септо-гиппокампальной системе. (а) — Схема, демонстрирующая современные представления о механизмах генерации тета-ритма в гиппокампе. МСДБ представляет собой пейсмекер тета-ритма (эндогенными пейсмекерами являются ГАМКергические клетки), в то время как гиппокамп — источник ритмических токов, в сумме формирующих тета-осцилляции, регистрируемые в локальных полевых потенциалах (ЛПП) и электроэнцефалограммах. Пусковым моментом для их возникновения является поступление в мозг сенсорной информации, что вызывает возрастание количества нейронов МСДБ, работающих в тета-режиме. При достижении критического числа септальных нейронов, вовлеченных в ритмический процесс, возникают тета-осцилляции у ГАМКергических нейронов гиппокампа и глутаматергических клеток энторинальной коры. Вследствие этого на сомах и апикальных дендритах пирамидных нейронов гиппокампа генерируются соответственно ритмические тормозные и возбуждающие постсинаптические потенциалы. Благодаря этому пирамидный нейрон становится диполем: по нему начинает течь ток, причем источник тока находится на сомах пирамид, а сток — в слое апикальных дендритов. При наличии большого числа таких источников тока возникают полевые тета-осцилляции. Источники — работы [7, 39, 55, 57, 60, 61, 66]. (б) — Репрезентативная демонстрация изменений выраженности тета-осцилляций в активности нейрона МСДБ и ЛПП гиппокампа (в данном случае под влиянием активации адренорецепторов введением агониста альфа2-адренорецепторов клонидина и их блокады введением антагониста альфа2-адренорецепторов идазоксана): слева — демонстрация экстраклеточной регистрации активности нейрона МСДБ и ЛПП гиппокампа, посередине — графики спектральной плотности для ритмической активности нейрона, справа — графики спектральной плотности для ЛПП гиппокампа. Видны параллельные изменения мощности тета-осцилляций в активности нейрона МСДБ и ЛПП гиппокампа. Калибровка — 1 с, 0.5 мВ для ЛПП и 0.1 мВ для нейрона. Источники — работы [48, 69].

Еще в конце XX века было показано, что нейроны МСДБ обладают *эндогенным* свойством генерировать ритмические залпы потенциалов действия и регулярные одиночные разряды [54–61].

Виноградова и ее коллеги предполагали, что randomизированная (неупорядоченная, «сырая») активность, идущая от ствола мозга, подвергаясь перед поступлением в гиппокамп предваритель-

ной обработке в МСДБ, становится частотно-модулированной в тета-диапазоне. При этом выраженность (мощность) тета-осцилляций в гиппокампе зависит от доли нейронов МСДБ, участвующих в ритмическом процессе, а его частота в пределах тета-диапазона (4–12 Гц) определяется частотой септальных залповых тета-рядов [7, 19, 49]. Входные сигналы, идущие к МСДБ от глутаматергической ретикулярной формации, норадренергического синего пятна и дофаминергической вентральной тегментальной области ствола мозга, увеличивают как частоту септальных залпов, так и долю нейронов, участвующих в тета-активности, повышая выраженность тета-ритма в гиппокампе (см. рис. 26). В то же время серотонинергические ядра шва среднего мозга снижают ритмичность нейронов МСДБ и мощность тета-осцилляций в полевой активности гиппокампа [52, 66–73]. Основное влияние МСДБ на гиппокамп заключается в «сбросе» и «переустановке» текущей активности («reset»). При этом генерируется короткая тормозная пауза, имеющая ГАМКергическую природу, и запускается тета-модуляция текущей активности с четко установленной фазой тета-ритма (такую «переустановку» вызывает как стимуляция МСДБ, так и сенсорные стимулы). На фоне непрерывного тета-ритма, «reset» отсутствует и снижается реактивность нейронов гиппокампа как к электрической стимуляции входных путей, так и к сенсорным раздражителям [7, 19, 71] (рис. 3а). Предполагается, что тета-ритм имеет двойную функцию при обработке информации: 1) облегчает и продлевает действие раздражителей, поступающих в гиппокамп в фазу с одновременно запущенным тета-ритмом («*фильтрация внутрь*»), и 2) предотвращает прием интерферирующих сигналов, появляющихся в ходе уже текущих тета-осцилляций, вызванных предыдущим событием («*фильтрация наружу*»), что устраняет помехи при обработке и регистрации информации (рис. 3б). Исходя из этого, тета-ритм может рассматриваться как механизм *избирательного внимания*; он продлевает реакцию на выбранный стимул и одновременно защищает его обработку от помех, представляя собой необходимое условие для формирования следа памяти. Таким образом, кроме синхронизации обоих гиппокампальных входов, тета-осцилляции могут иметь дополнительную функцию, обеспечивая «временное окно» для обработки информации только при появлении сигналов с определенной «привязкой» к тета-ритму, что должно повысить точность работы компаратора [7, 19, 52].

К. Андерсон (K.L. Anderson) с коллегами регистрировали внутримозговую сетевую активность и обнаружили тета-когерентность (тета-синхронизацию с постоянным сдвигом фазы [74]) между

латеральной ПФК и медиальной височной долей при вспоминании списка слов. В это время тета-когерентность между исследуемыми структурами была значительно выше, чем во время контрольной процедуры. Анализ причинно-следственной связи Грейнджера указывал на двунаправленность потока информации между этими областями, но с преобладанием влияния от медиальной височной доли к латеральной ПФК [74]. Эти результаты имеют важное значение, поскольку фазовая синхронизация осцилляторной активности между различными областями мозга облегчает как рабочую память, так и процессы долговременной памяти [75]. В аналогичной работе с участием людей [76] было сделано предположение, что тета-ритм в ПФК и временное совпадение гамма-осцилляций в других областях мозга с определенной фазой тета-цикла в ПФК может выполнять функцию компарации во время процесса рабочей памяти. Похожие результаты были получены в другой работе с участием людей [77], где было обнаружено более сильное возрастание мощности тета-ритма при точном определении местоположения предметов по сравнению с неточным выбором.

Показано, что во время нового обучения тета-ритм, регистрируемый вдоль дорзо-вентральной оси гиппокампа, увеличивается по мощности [78–80]; это способствует возрастанию тета-когерентности между вентральным СА1/субикулумом и медиальной ПФК и поддерживает новое обучение [81]. Ньюман предполагал [6], что изменение/возрастание базового уровня мощности тета-осцилляций может сигнализировать, что компаратор «переместился» из СА3 в СА1. Сюда эфферентная копия поступает через трисинаптический путь (энторинальная кора > ЗИ > СА3 > СА1) (см. рис. 1в), а когда инициируется действие, реальный сигнал передается через прямой путь: энторинальная кора > СА1. Эти два входа сравниваются в поле СА1 дорзального гиппокампа. Похожее событие обнаружили Д. Зоу (D. Zou) с соавторами в 2009 г. [82] и М. Айтэке (M. Aitake) с коллегами в 2011 г. [83]: при несовпадении (mismatch) между ожидаемым и реальным ответом, тета-ритм возрастает по сравнению с базовым уровнем. Авторы полагают, что, возможно, именно это возрастание тета-осцилляций служит *сигналом рассогласования*, облегчающим включение поведенческой реакции. В подтверждение этой идеи, С. Пенлей (S.C. Penley) с соавторами в 2013 г. показали, что и мощность тета, и его когерентность возрастали вдоль дорзовентральной оси гиппокампа, когда крысы пересекали новый лабиринт, что отличалось от того, что было в прежнем (знакомом) лабиринте [78]. Эти факты позволяют предполагать функциональную интеграцию такого ассоциативного несовпадающего сигнала вдоль всей дорзовентральной оси гиппо-

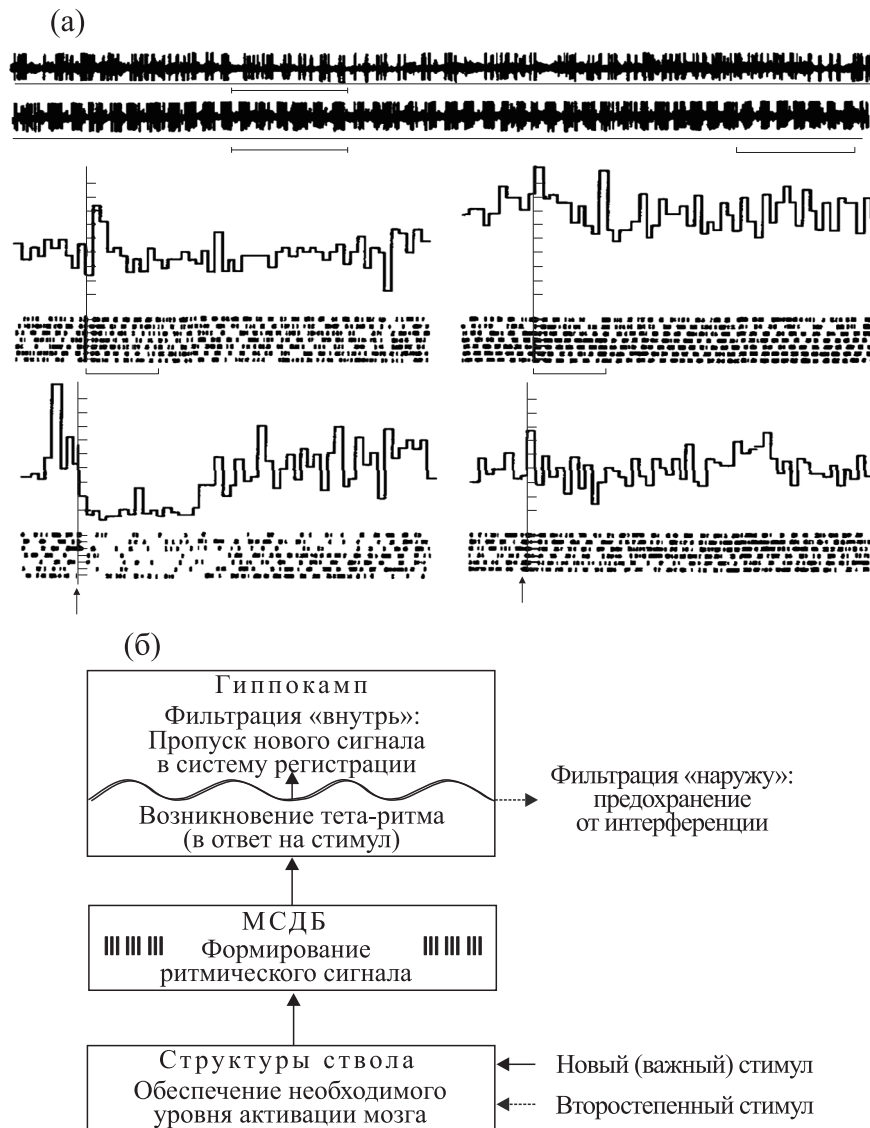


Рис. 3. Роль тета-осцилляций при компарации и отборе сигналов, поступающих в гиппокамп для регистрации и дальнейшего хранения в мозге. (а) — Изменения сенсорных реакций нейронов МС на фоне действия клонидина, усиливающего тета-осцилляции. Вверху — экстраклеточная регистрация реакции нейрона на свист в контроле и после возникновения непрерывных тета-осцилляций (вызванных инъекцией клонидина), приводящего к исчезновению ответа; калибровка — 1 с. Внизу — перестимульные гистограммы и растровые развертки нейронных реакций на сенсорные стимулы; верхние гистограммы: исчезновение активационного оп-ответа на тон, сопровождающегося в контроле повышением тета-модуляции (перед оп-ответом видно краткое торможение; после введения клонидина на первые два стимула оно воспроизводится, а затем реакция исчезает; нижние гистограммы: подавление тормозной реакции на щелчок. Отметки раздражителей (полосы и стрелки) — под записями нейронной активности и растрами. Бин — 100 мс. (б) — Схема, поясняющая функцию тета-осцилляций как активного фильтра при компарации и отборе сигналов. Поступление нового стимула вызывает возбуждение структур ствола, обеспечивающих уровень активации, необходимый для формирования в МСДБ синхронного ритмического сигнала, обеспечивающего генерацию в гиппокампе тета-ритма и сенсорный ответ, т.е. регистрацию нового стимула гиппокампальной сетью (фильтрация «внутрь»). Второстепенный стимул не вызывает реакции (фильтрация «наружу»), что предохраняет обработку предыдущего сигнала от интерференции. Дополнительные пояснения в тексте. Источники — работы [7, 19, 46, 48].

кампа. Если это так, этот несовпадающий сигнал может передаваться от вентрального СА1/субикулула по моносинаптическому пути к медиальной ПФК. Но как может план действия модифицироваться в длПФК? Тестируя людей, Дж. Кавана (J.F. Cavanagh) с коллегами в 2009 г. обнаружили,

что тета-мощность возрастала в медиальной ПФК сразу после совершения ошибки, и что фазовая тета-когерентность между медиальной ПФК и длПФК в этой пробе также драматически возрастала при ошибке. Степень изменений тета-мощности и синхронизации предсказывали ха-

рактер последующих корректировок поведения [84].

Учитывая эти факты, Ньюман полагал, что при формировании плана действия, составляемого в длПФК, и передачи его эфферентной копии (в виде разряда) в поле СА1 гиппокампа, являющегося ассоциативным компаратором совпадения-несовпадения (см. выше), возникающие в гиппокампе тета-осцилляции служат *сигналом ошибки прогнозирования* во время решения задач, зависящих от гиппокампа, благодаря которому происходит формирование новой двигательной программы [6, 23].

Однако сигнал ошибки также может регистрироваться в других областях мозга, в таких, как вентральная тегментальная область [85] и передняя цингулярная кора [86]. При помещении крыс в неожиданную для них обстановку, когда животные должны были менять стратегию поведения для получения вознаграждения, нейроны дорзомедиальной ПФК демонстрировали активность «распознавания» результатов измененного поведения, т.е. «предсказывали», успешным ли будет поведение, чтобы получить подкрепление [87]. Как механизм, предположительно работающий в гиппокампальной формации, взаимодействует с этими кортикальными и субкортикальными областями для обеспечения поведенческой гибкости и памяти, предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Интересно, что Э. Ольвера-Кортес (E. Olvera-Cortés) с коллегами в 2002 г. [88] и Ю. Сакимото (Y. Sakimoto) с соавторами в 2013 г. [89] обнаружили, что мощность тета-осцилляции возрастала, когда крысы выполняли гиппокамп-зависимую задачу, и не возрастала, когда они выполняли гиппокамп-независимую задачу. Таким образом, эти данные позволяют предположить, что, если гиппокамп не участвует в обучении, тета-ритм не является инструментом для компарации.

Независимо от мнений разных авторов о центральной области, где происходит процедура вычисления совпадения/несовпадения, компарация и отбор сигналов для регистрации и хранения в мозге несомненно осуществляется при непосредственном участии гиппокампальной системы; при этом тета-ритм координирует активность структур, участвующих в этой функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чтобы извлечь значимую для поведения информацию из окружающей действительности, мозг постоянно интегрирует и сравнивает поступающие извне сенсорные сигналы с теми, которые хранятся в памяти. Подавляющее большинство гипотез о механизмах компарации указывает

на ключевую роль гиппокампа в осуществлении этого процесса.

О.С. Виноградова *впервые* ассоциировала компаратор с гиппокампом. Она «поместила» его в поле СА3, основываясь на том, что основной функцией этого поля является обнаружение *новизны* сигнала, а не детальное кодирование его свойств. В ее гипотезе нейроны гиппокампа, реагирующие на новые стимулы отчетливыми реакциями и возрастанием тета-ритма, тем самым детектируют *несоответствие* между следовой системой и действительным стимулом. В то же время угасание или отсутствие реакций, сопровождаемое ослаблением/исчезновением тета-осцилляций, расценивается как наличие или формирование *соответствия*. В работе компаратора тета-осцилляции опосредуют механизм временной координации областей мозга, связанных с гиппокампом. Кроме этого, при компарации тета-ритм является активным фильтром: он участвует в отборе и пропуске нового сигнала в систему регистрации в гиппокампе. Компаратор Виноградовой был гипотетически построен на анализе и интерпретации нейронной активности гиппокампа и всех связанных с ним структур, исследование которых осуществлялось ее коллективом в течение 35 лет экспериментальной работы.

Создавая свою гипотезу компарации, Ньюман, как и Виноградова, расположил компаратор в гиппокампе, но поместил его при этом в поле СА1. Ньюман фокусировал свою гипотезу на использовании мозгом плана действий/программы, составляемой в длПФК, которая передается в конечном итоге в поле СА1 гиппокампа, где сохраняется в виде рабочей памяти. В гиппокампе ожидаемый ответ, закодированный в эфферентной копии, *сравнивается* с реальным ответом, и при совпадении консолидируется в длПФК; в случае несовпадения, *сигнал ошибки* в виде тета-ритма приводит к формированию новой двигательной программы. Таким образом, по Ньюману, поле СА1 служит ассоциативным компаратором совпадений-несовпадений, а ПФК консолидирует старую программу или формирует новую программу действия соответственно. Тета-ритм, по предположению Ньюмана, активирует функцию сравнения, позволяя гиппокампу сопоставлять ожидаемые действия с их фактическими результатами: когда двигательная программа иницируется, МСДБ усиливает гиппокампальный тета-ритм; это активирует компаратор, что вызывает зависимые от реакции изменения, передаваемые в гиппокамп для сравнения с эфферентной копией. В своей окончательной версии гипотеза Ньюмана базировалась как на нейронных, так и на поведенческих экспериментальных данных.

Большинство других авторов также рассматривали поле СА1 гиппокампа как центральную область для осуществления компарации.

Дж. Грэй располагал компаратор в субикуле, выходной области гиппокампа, где информация о текущем сенсорном окружении и ожидаемых действиях извлекалась из сенсорной ассоциативной коры и префронтальной коры соответственно. В его гипотезе консолидация или прекращение текущей программы действия осуществлялись в префронтальной коре. В этом отношении гипотезы Грэя и Ньюмана совпадают.

Недавние исследования позволили предположить, что компаратор находится в энторинально-гиппокампальной сети. В этой модели пластические свойства гиппокампальных связей создают условия для реализации процесса сравнения между корковыми входными сигналами и выходными сигналами гиппокампа; при этом выполняемые компараторной энторинально-гиппокампальной сетью операции минимизируют несоответствия входа-выхода гиппокампа.

Таким образом, разные авторы расходятся во мнении относительно того, какая именно область гиппокампа является центральной в осуществлении компарации. Однако большинство данных, полученных в исследованиях с участием людей, в том числе с применением фМРТ с высоким разрешением, свидетельствуют о том, что поле СА1 гиппокампа является ключевой структурой, вовлеченной в процесс компарации. Интересно, что изучение активности многих структур мозга у человека с использованием фМРТ позволило выявить, что переринальная и энторинальная области неокортекса отвечают активацией на *новизну как таковую*. Возможно, что в этих регионах мозга осуществляется детальная обработка сигналов, в том числе и выделение *любых* новых признаков.

Относительно роли осцилляций в работе гиппокампа как компаратора большинство авторов сходятся во мнении, что тета-ритм выполняет важную функцию временной координации структур, участвующих в функции сравнения. При планировании поведения и сравнении реальных результатов с ожидаемыми, закодированными в эфферентной копии, тета-ритм также опосредует процесс реafferентации, для сравнения с этой копией. Изменение стратегии поведения облегчается возрастанием тета-осцилляций и их когерентности во взаимосвязанных структурах, что служит сигналом рассогласования. Однако организация гиппокампом функции рассогласования не ограничена тета-диапазоном. Гамма-осцилляции также участвуют в компарации: во время генерации тета-ритма в ПФК, временное совпадение гамма-осцилляций в других областях мозга с определенной фазой тета-цикла может

выполнять функцию компарации во время процесса запоминания.

Снижение способности выявления изменений в окружающей обстановке свидетельствует о когнитивных отклонениях, приводящих к развитию нейродегенеративных заболеваний. Понимание механизмов осуществления компараторной функции и ее нарушений может помочь в лечении таких патологий, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, височная эпилепсия и других.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания для ИТЭБ РАН № 075-00224-24-01.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания экспериментов с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mumford D. On the computational architecture of the neocortex. I. The role of the thalamo-cortical loop. *Biol. Cybern.*, **65**, 135 (1991). DOI: 10.1007/BF00202389
2. Mumford D. On the computational architecture of the neocortex. II. The role of cortico-cortical loops. *Biol. Cybern.*, **66**, 241 (1992). DOI: 10.1007/BF00198477
3. Friston K. A theory of cortical responses. *Philos. Trans. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **360**, 815–836 (2005). DOI: 10.1098/rstb.2005.1622
4. Garrido M. I., Sahani M., and Dolan R. J. Outlier Responses Reflect Sensitivity to Statistical Structure in the Human Brain. *PLoS Comput. Biol.*, **9** (3), e1002999 (2013). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002999
5. Garrido M. I., Barnes G. R., Kumaran D., Maguire E. A., and Dolan R. J. Ventromedial prefrontal cortex drives hippocampal theta oscillations induced by mismatch computations. *NeuroImage*, **120**, 362–370 (2015). DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.016
6. Numan R. A prefrontal-hippocampal comparator for goal-directed behavior: the intentional self and episodic memory. *Front Behav Neurosci.*, **9**, 323 (2015). DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00323
7. Vinogradova O. S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progr. Neurobiol.*, **45** (6), 523 (1995). DOI: 10.1016/0301-0082(94)00051-i
8. Numan R. Cortical-limbic mechanisms and response control: a theoretical review. *Physiol. Psychol.*, **6**, 445 (1978). DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00323

9. Numan R. Septal modulation of the working memory for voluntary behavior. In: *The behavioral neuroscience of the septal region*. Ed. by R. Numan (Springer-Verlag, New York, 2000), pp. 298–326.
10. Duncan K., Ketz N., Inati S. J., and Davachi L. Evidence for area CA1 as a match/mismatch detector: a high-resolution fMRI study of the human hippocampus. *Hippocampus*, **22**, 389–398 (2012). DOI: 10.1002/hipo.20933
11. Von Holst E. Relations between the central nervous system and the peripheral organs. *Br. J. Anim. Behav.*, **2** (3), 289–294 (1954). DOI: 10.1016/S0950-5601(54)80044-X
12. Miller G. A., Galanter E. and Pribram K. H. *Plans and the structure of behavior*, Ed. by H. Rinehart & Winston (New York, 1960).
13. Anokhin P. K. Cybernetic sand the integrative activity of the brain. In: *A handbook of contemporary soviet psychology*, Ed. by M. Coleand and I. Maltzman (Basic-Books, New York, 1969), pp. 830–856.
14. Vinogradova O. S. Registration of information and the limbic system. In: *Short-term changes in neural activity and behavior*, Ed. by G. Horn and R. A. Hinde (Cambridge University Press, Cambridge, 1970), pp. 95–140.
15. Виноградова О. С. *Гиппокамп и память* (Наука, М., 1975).
16. Виноградова О. С., Бражник Е. С., Кичигина В. Ф. и Стафехина В. С. Роль афферентных входов в организации нейронной активности гиппокампа как компаратора. In: *Gagra Symp. Proc.*, vol. 7 (Mezniereba Publ. House, Tbilisi, 1981), pp. 288–307.
17. Vinogradova O. S., Brazhnik E. S., Kitchigina V. F. and Stafekhina V. S. Acetylcholine, theta-rhythm and activity of the hippocampal neurons in the rabbit. IV. Sensory stimulation. *Neuroscience*, **53** (4), 993–1007 (1993). DOI: 10.1016/0306-4522(93)90484-w
18. Vinogradova O. S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog. Neurobiol.*, **45** (6), 523–583 (1995). DOI: 10.1016/0301-0082(94)00051-i.
19. Vinogradova O. S. Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus*, **11**, 578–598 (2001). DOI: 10.1002/hipo.1073
20. Numan R. The effects of frontal and septal ablation on response regulation in the cat (Doctoral dissertation, University of Tennessee, 1972). *Dissertation Abstr. Int.*, **33** (11), 5545B–5546B (1973).
21. Numan R. Cortical-limbic mechanisms and response control: a theoretical review. *Physiol. Psychol.*, **6**, 445–470 (1978). DOI: 10.3758/BF03326750
22. Numan R. Septal modulation of the working memory for voluntary behavior. In: *The Behavioral Neuroscience of the Septal Region*, Ed. by R. Numan (Springer-Verlag, New York, 2000), pp. 298–326.
23. Numan R. The prefrontal-hippocampal comparator: volition and episodic memory. *Percept. Mot. Skills*, **128** (6), 2421–2447 (2021). DOI: 10.1177/00315125211041341
24. Gray J. A. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system* (Oxford University Press, New York, 1982).
25. Griffiths K. R., Morris R. W., and Balleine B. W. Translational studies of goal-directed action as a framework for classifying deficits across psychiatric disorders. *Front. Syst. Neurosci.*, **8**, 101 (2014). DOI: 10.3389/fnsys.2014.00101
26. Eichenbaum H., Fagan A., Mathews P., and Cohen N. J. Hippocampal system dysfunction and odor discrimination learning in rats: impairment or facilitation depending on representational demands. *Behav. Neurosci.*, **102**, 331–339 (1988). DOI: 10.1037/0735-7044.102.3.331
27. Ennaceur A. and Meliani K. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs. non-spatial working memory. *Behav. Brain Res.*, **51**, 83–92 (1992). DOI: 10.1016/S0166-4328(05)80315-8
28. Kelsey J. E. and Vargas H. Medial septal lesions disrupt spatial, but not nonspatial, working memory in rats. *Behav. Neurosci.*, **107** (5), 65–74 (1993). DOI: 10.1037//0735-7044.107.4.565
29. Cho Y. H. and Kesner R. P. Relational object association learning in rats with hippocampal lesions. *Behav. Brain Res.*, **67**, 91–98 (1995). DOI: 10.1016/0166-4328(94)00109-s
30. Gaffan E. A., Bannerman D. M., Warburton E. C. and Aggleton J. P. Rats processing of visual scenes: effects of lesions to fornix, anterior thalamus, mammillary nuclei or the retrohippocampal region. *Behav. Brain Res.*, **121**, 103–111 (2001). DOI: 10.1016/0166-4328(94)00109-s
31. Janisiewicz A. M., and Baxter M. G. Transfer effects and conditional learning in rats with selective lesions of medial septal/diagonal band cholinergic neurons. *Behav. Neurosci.*, **117**, 1342–1352 (2003). DOI: 10.1037/0735-7044.117.6.1342
32. M'Harzi M. and Jarrard L. Effects of medial and lateral septal lesions on acquisition of a place and cue radial maze task. *Behav. Brain Res.*, **49**, 159–165 (1992). DOI: 10.1016/S0166-4328(05)80160-3
33. Fyhn M., Molden S., Hollup S., Moser M. B. and Moser E. I. Hippocampal neurons responding to first-time dislocation of a target object. *Neuron*, **35**, 555–566 (2002). DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00784-5
34. Kumaran D. and Maguire E. A. An unexpected sequence of events: Mismatch detection in the human hippocampus. *PLoS Biol.*, **4** (12), e424 (2006). DOI: 10.1371/journal.pbio.0040424
35. Chen J., Olsen R. K., Preston A. R., Glover G. H., and Wagner A. D. Associative retrieval processes in the human medial temporal lobe: hippocampal retrieval suc-

- cess and CA1 mismatch detection. *Learn. Mem.*, **18**, 523–528 (2011). DOI: 10.1101/lm.213521
36. Berteau S. and Bullock D. J. Simulations reveal how M-currents and memory-based inputs from CA3 enable single neuron mismatch detection for EC3 inputs to the CA1 subfield of hippocampus. *J. Neurophysiol.*, **124**, 544–556 (2020). DOI: 10.1152/jn.00238.2019
 37. Lisman J. E. and Grace A. A. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information in to long-term memory. *Neuron*, **46**, 703–713 (2005). DOI: 10.1016/j.neuron.2005.05.002
 38. Santos-Pata D., Amil A. F., Raikov I. G., Rennó-Costa C., Mura A., Soltesz I., Verschure P. F. M. J. Entorhinal mismatch: a model of self-supervised learning in the hippocampus. *iScience*, **24** (4), 102364 (2021). DOI: 10.1016/j.isci.2021.102364
 39. Sik A., Ylinen A., Penttonen M. and Buzsáki G. Inhibitory CA1–CA3–hilar region feedback in the hippocampus. *Science*, **265**, 1722–1724, (1994). DOI: 10.1126/science.8085161
 40. Melzer S., Michael M., Caputi A., Eliava M., Fuchs E. C., Whittington M. A., and Monyer H. Long-range-projecting gabaergic neurons modulate inhibition in hippocampus and entorhinal cortex. *Science*, **335**, 1506–1510, (2012). DOI: 10.1126/science.1217139
 41. Lőrincz A. and Buzsáki G. Two-phase computational model training long-term memories in the entorhinal-hippocampal region. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **911**, 83 (2000). DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06721.x
 42. Bland B. H. T. The medial septum: Node of the ascending brainstem hippocampal synchronizing pathways. In: *The behavioral neuroscience of the septal region*, Ed. by R. Numan (Springer-Verlag, 2000), pp. 115–145.
 43. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, **33**, 325–340 (2002). DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00586-x
 44. Lewis P. R. and Shute C. C. D. The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain*, **90**, 521–540 (1967). DOI: 10.1093/brain/90.3.521
 45. Amaral D. G. and Kurz J. An analysis of the origins of the cholinergic and non cholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J. Comp. Neurol.*, **240**, 37–59 (1985). DOI: 10.1002/cne.902400104
 46. Mysin I. A Model of the CA1 field rhythms. *ENEURO*, **8** (6), 0192–21.2021 (2021).
 47. Green J. D. and Arduini A. A. Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.*, **17**, 533–557 (1954). DOI: 10.1523/ENEURO.0192-21.2021
 48. Donovan P. J. Effects of localized septal lesions on hippocampal EEG activity and behavior in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **66**, 569–578 (1968). DOI: 10.1037/h0026514
 49. Бражник Е. С. и Виноградова О. С. Нейронная активность «изолированного гиппокампа». *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*, **28**, 372 (1978).
 50. Виноградова О. С., Бражник Е. С., Кичигина В. Ф. и Стафехина В. С. Тета-модуляция гиппокампальных нейронов у кролика и ее корреляция с другими параметрами спонтанной и вызванной активности. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова*, **42**, 95–111 (1992).
 51. Кичигина В. Ф., Кудина Т. А., Зенченко К. И. и Виноградова О. С. Фоновая активность нейронов гиппокампа кролика при функциональном отключении структур, регулирующих тета-ритм. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова*, **48**, 505–515 (1998).
 52. Кичигина В. Ф. *Механизмы регуляции и функциональное значение тета-осцилляций в септо-гиппокампальной системе мозга*. Дис. ... д-ра биол. наук (ИТЭБ РАН, Пушкино, 2006).
 53. Olton D. S., Walker J. A. and Wolf W. A. A disconnection analysis of hippocampal function. *Brain Res.*, **233**, 241–253 (1982). DOI: 10.1016/0006-8993(82)91200-8
 54. Walsh T. J. The medial septum and working/episodic memory. In *The behavioral neuroscience of the septal region*, Ed. by R. Numan (Springer-Verlag, New York, 2000), pp. 327–362.
 55. Pang K. C., Jiao X., Sinha S., Beck K. D. and Servatius R. J. Damage of GABA extinction of active avoidance: effects on proactive interference. *Hippocampus*, **21**, 835–846 (2011). DOI: 10.1002/hipo.20799
 56. Vanderwolf C. H. Limbic-diencephalic mechanisms of voluntary movement. *Psychol. Rev.*, **78** (8), 3–113 (1971). DOI: 10.1037/h0030672
 57. Buzsáki G. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, **15**, 827–840 (2005). DOI: 10.1002/hipo.20113
 58. Petsche H., Gogolak G., and Zwieten P. A. Rhythmicity of septal cell discharges at various levels of reticular excitation. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, **19**, 25–33 (1965). DOI: 10.1016/0013-4694(65)90004-0
 59. Бражник Е. С. и Виноградова О. С. Влияние полной подрезки септум на активность ее нейронов. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*, **30**, 141–152 (1980).
 60. Бражник Е. С. Сравнительные характеристики залповых нейронов септум при устранении восходящих влияний ретикулярной формации у кроликов (хирургическими и фармакологическими воздействиями). *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова*, **36**, 721–729 (1986).
 61. Stewart M. and Fox S. E. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci.*, **13** (5), 163–168 (1990). DOI: 10.1016/0166-2236(90)90040-h
 62. Kitchigina V. F., Vinogradova O. S., and Bragin A. G. Neuronal activity of the septum transplanted into the neocortical barrel field of the rat. *Restorative Neurology*

- & *Neurosci.*, **2**, 109–122 (1991). DOI: 10.3233/RNN-1991-2301
63. Sweeney J. E., Lamour Y., and Bassant M. H. Arousal-dependent properties of medial septal neurons in the anesthetized rat. *Neuroscience*, **48**, 353–362 (1992). DOI: 10.1016/0306-4522(92)90495-n
 64. Brazhnik E. S. and Fox S. E. Intracellular recordings from medial septal neurons during hippocampal theta rhythm. *Exp. Brain Res.*, **114**, 442–453 (1997). DOI: 10.1007/pl00005653
 65. Vinogradova O. S., Kitchigina V. F., and Zenchenko C. I. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus. *Membr. Cell. Biol.*, **11**, 715–725 (1998). PMID: 9718568
 66. Segal M. and Bloom F. E. The action of norepinephrine in the rat hippocampus. III. Hippocampal cellular responses to locus coeruleus stimulation in the awake rat. *Brain Res.*, **107** (3), 499–511 (1976). DOI: 10.1016/0006-8993(76)90140-2
 67. Yamamoto T., Watanabe S., Oishi R., and Ueki S. Effects of midbrain raphe stimulation and lesion on EEG activity in rats. *Brain Res. Bull.*, **4**, 491–495 (1977). DOI: 10.1016/0361-9230(79)90033-9
 68. Бражник Е. С., Виноградова О. С., Стафехина В. С. и Кичигина В. Ф. Спонтанная активность гиппокампальных нейронов во время модуляции тета-ритма холинергическими веществами. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова*, **42** (5), 944–954 (1992).
 69. Кичигина В. Ф. и Гордеева Т. А. Регуляция септального пейсмекера тета-ритма ядрами шва среднего мозга. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова*, **45**, 848–859 (1995).
 70. Vertes R. P. and Kocsis B. Brainstem-diencephalo-septohippocampal system controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, **81** (4), 893–926 (1997). DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00239-x
 71. Vinogradova O. S., Kitchigina V. F., Kudina T. A., and Zhenchenko K. I. Spontaneous activity and sensory responses of hippocampal neurons during persistent theta rhythm evoked by median raphe nucleus blockade in rabbit. *Neuroscience*, **94**, 745–753 (1999). DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00253-5
 72. Кичигина В. Ф. и Кутырева Е. В. Модуляция тета-активности в септо-гиппокампальной системе агонистами альфа2-адренорецепторов клонидином. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова*, **52**, 195–204 (2002).
 73. Kitchigina V. F., Kuttyreva E. V. and Brazhnik E. S. Modulation of theta rhythmicity in the medial septal neurons and hippocampal EEG in the awake rabbit via actions at noradrenergic α_2 -receptors. *Neuroscience*, **120**, 509–521 (2003). DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00331-2
 74. Anderson K. L., Rajagovindan R., Ghacibeh G. A., Meador K. J., and Ding M. Theta oscillations mediate interaction between prefrontal cortex and medial temporal lobe in human memory. *Cereb. Cortex*, **20**, 1604–1612 (2010). DOI: 10.1093/cercor/bhp223
 75. Fell J. and Axmacher N. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat. Rev. Neurosci.*, **12**, 105–118 (2011). DOI: 10.1038/nrn2979
 76. Sauseng P., Griesmayr B., Freunberger R. and Klimesch W. Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **34**, 1015–1022 (2010). DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.006
 77. Kaplan R., Doeller C.F., Barnes G.R., Litvak V., Düzel E., Bandettini P.A. and Burgess N. Movement-related theta rhythm in humans: coordinating self-directed hippocampal learning. *PLoS. Biol.*, **10**, e1001267 (2012). DOI: 10.1371/journal.pbio.1001267
 78. Penley S. C., Hinman J. R., Long L. L., Markus E. J., Escabi M. A., and Chrobak J. J. Novel space alters theta and gamma synchrony across the longitudinal axis of the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.*, **7**, 20. (2013). DOI: 10.3389/fnsys.2013.00020
 79. Yang S., Yang S., Moreira T., Hoffman G., Carlson G. C., Bender K. J., Bradley A. E., and Tang C.-M. Interlamellar CA1 network in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 12919–12924 (2014). DOI: 10.1073/pnas.1405468111
 80. Long L. L., Bunce J. G., and Chrobak J. J. Theta variation and spatiotemporal scaling along the septotemporal axis of the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.*, **9**, 37 (2015). DOI: 10.3389/fnsys.2015.00037
 81. Benchenane K., Peyrache A., Khamassi M., Tierney P. L., Gioanni Y., Battaglia F. P., and Wiener S. I. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron*, **66**, 921–936 (2010). DOI: 10.1016/j.neuron.2010.05.013
 82. Zou D., Aitake M., Hori E., Umeno K., Fukuda M., Ono T., and Nishijo H. Rat hippocampal theta rhythm during sensory mismatch. *Hippocampus*, **19**, 350–359 (2009). DOI: 10.1002/hipo.20524
 83. Aitake M., Hori E., Matsumoto J., Umeno K., Fukuda M., Ono T., and Nishijo H. Sensory mismatch induces autonomic responses associated with hippocampal theta waves in rats. *Behav. Brain Res.*, **220**, 244–253 (2011). DOI: 10.1016/j.bbr.2011.02.011
 84. Cavanagh J. F., Cohen M. X., and Allen J. J. Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals cognitive control dynamics during action monitoring. *J. Neurosci.*, **29**, 98–105 (2009). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4137-08.2009
 85. Del Arco A., Park J., Wood J., Kim Y., and Moghaddam B. Adaptive encoding of outcome prediction by prefrontal cortex ensembles supports behavioral flexibility. *J. Neurosci.*, **37** (35), 8363–8373 (2017). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0450-17.2017
 86. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, **36**, 241–263 (2002).

87. Holroyd C. B. and Coles M. G. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol. Rev.*, **109**, 67–709 (2002). DOI: 10.1037/0033-295X.109.4.679
88. Olvera-Cortés E., Cervantes M., and Gonzalez-Burgos I. , Place-learning, but not cue-learning training, modifies the hippocampal theta rhythm in rats. *Brain Res. Bull.*, **58**, 261 (2002). DOI: 10.1016/s0361-9230(02)00769-4
89. Sakimoto Y., Hattori M., Takeda K., Okada K., Sakata S. Hippocampal theta wave activity during configural and non-configural tasks in rats. *Exp. Brain Res.*, **225**, 177–185 (2013). DOI: 10.1007/s00221-012-3359-2

Theta Oscillations and Comparator Function of the Hippocampus

V.F. Kitchigina*

**Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

Responses triggered by change/novelty of the stimuli are fundamental to adaptive behavior. By comparing the current observation with the previous one, living organisms can make predictions and change their actions. Brain mechanisms and its structures involved in the comparator function have not yet been fully elucidated. The evidence accumulated emphasizes the particular importance of the hippocampus in the comparator system; it is shown that novelty detection is carried out by hippocampal neurons through the implementation of the match-mismatch mechanism or divergence. This paper includes information on existing hypotheses that propose how these mechanisms are implemented, what other brain structures are involved in mismatch detection, how they are connected to the hippocampus, and what processes contribute to this function. It is assumed, in particular, that it is not novelty per se, but rather that one that contrasts with previously acquired experience and initiates the process of divergence. The arguments are analyzed that the theta rhythm plays a key role in the functioning of the hippocampus as a comparator. Theta oscillations caused by the appearance of a new signal/change in the environment, mediate, in particular, the mechanism of temporal coordination of structures involved in the comparator function. In the comparator system, the theta rhythm acts as a filter: it participates in the selection and transmission of a new signal to registration of information in the hippocampus. Increases in theta oscillations and their coherence in brain structures that process new information serve as a signal of mismatch, facilitating a change in behavioral strategy. Gamma-oscillations, like the theta rhythm, also play a significant role in the comparator system: during generation of the theta rhythm in the prefrontal cortex, temporal coincidence of gamma-oscillations in other brain regions with certain phase of the theta cycle may serve as the comparator function in the process of memorization. A deeper understanding of the mechanisms of the comparator function or mechanisms of its damage will give us a better idea about the treatment of disorders, such as schizophrenia, Alzheimer's disease, temporal lobe epilepsy and many others.

Keywords: comparator, septo-hippocampal system, behavior, memory, novelty detection, divergence