

обзор литературы

Роль гиппокампа в определении новизны впечатлений. Обзор публикаций

Мария Юрьевна Каверина

Отделение клинической реабилитации нейрохирургических больных Национального медицинского центра нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Арина Юрьевна Кулёва

Лаборатория общей и клинической нейрофизиологии Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Ольга Андреевна Кроткова

Отделение клинической реабилитации нейрохирургических больных Национального медицинского центра нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Аннотация. В статье представлен обзор современных исследований функции гиппокампа при реализации когнитивных явлений, который охватывает широкий спектр экспериментальных направлений, включающих высокоточную морфометрию мозга, функциональную нейровизуализацию, электроэнцефалографию, глубинную навигационную имплантацию электродов, дозируемые лучевые воздействия на мозг. Анализ литературных источников демонстрирует включенность гиппокампа практически во все сферы и аспекты нашей психической активности, от памяти до движений глаз, от циркадных ритмов до пространственной навигации. Проведенный обзор литературы позволяет говорить о базисной, обобщающей результаты многих работ характеристике функциональной активности гиппокампа в переработке информации — гиппокамп является компаратором, непрерывно маркирующим впечатления текущего опыта по степени новизны. Подобный функциональный анализ видится авторам значительно более продуктивным, чем попытки соотнесения мозговых структур с психическими процессами (восприятие, память, внимание) и, соответственно, привычное для научной литературы обсуждение гиппокампа исключительно как мозгового субстрата памяти.

Ключевые слова: гиппокамп, нейрогенез, морфометрия, функциональная визуализация, лучевое воздействие, внимание, память, психофизиологическая проблема

Контактная информация: Мария Юрьевна Каверина, MKaverina@nsi.ru; 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, д. 16; Арина Юрьевна Кулёва, Kylaria@mail.ru; Ольга Андреевна Кроткова, OKrotkova@nsi.ru.

© 2022 Мария Юрьевна Каверина, Арина Юрьевна Кулёва, Ольга Андреевна Кроткова. Данная статья доступна по лицензии [Creative Commons “Attribution” \(«Атрибуция»\) 4.0. всемирная](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), согласно которой возможно неограниченное распространение и воспроизведение этой статьи на любых носителях при условии указания автора и ссылки на исходную публикацию статьи в данном журнале в соответствии с канонами научного цитирования.

Благодарности. Работа поддержана грантом РФФИ 19–29–01002мк.

Статья поступила в редакцию 27 апреля 2022 г. Принята в печать 28 июня 2022 г.

Введение

На сегодняшний день гиппокамп — один из лидеров среди структур мозга по числу научных публикаций, посвященных мозговому обеспечению когнитивных процессов. Что привело к такому интересу? С одной стороны, клинические наблюдения, демонстрирующие формирование грубейшего амнестического синдрома при двустороннем поражении гиппокампа. У пациентов возникают выраженные нарушения памяти на текущие события при относительной сохранности приобретенных до болезни знаний и впечатлений личного опыта (Scoville, Milner, 1957; Penfield, 1958; Gol, Faibish, 1967; Damasio et al., 1985; Московичюте, 1995; Буклина, 2016). С другой стороны, интерес к гиппокампу стимулируется новыми данными о взрослом нейрогенезе, происходящем у человека в ряде мозговых структур (зубчатая извилина гиппокампа, субвентрикулярная зона боковых желудочков, прозрачная перегородка), попытками определить роль вновь образованных нейронов в когнитивном функционировании (Zhao et al., 2008; Danielson et al., 2016; Boldrini et al., 2018; Kempermann et al., 2018; Xu et al., 2022). Генерация новых нейронов в мозге млекопитающих поддерживается на протяжении всей жизни благодаря пролиферации и дифференцировке стволовых клеток, однако эти процессы нарушаются при депрессии и нейродегенеративных расстройствах, болезни Альцгеймера и Паркинсона (Toda et al., 2019; Moreno-Jiménez et al., 2019; Tobin et al., 2019; Kamil et al., 2018). Все эти данные представляют гиппокамп как одну из ключевых структур в реализации когнитивных явлений. При этом связанные с гиппокампом исследования способствуют решению многих клинических вопросов.

Отличительной чертой современных публикаций, посвященных гиппокампу, являются высокая степень разнородности в подходах и несовпадающая по охвату когнитивных признаков терминология. Однако тенденция отказа от демаркационных линий традиционных психологических понятий (память, восприятие, внимание) прослеживается достаточно отчетливо (Lisman et al., 2017; Voss et al., 2017; Maurer, Nadel, 2021). Например, в обзорной статье «Пристальный взгляд на гиппокамп и память» авторы анализируют результаты экспериментальных работ с использованием регистрации движений глаз (Voss et al., 2017). Регистрация движений глаз показывает, что процесс запоминания начинается уже в момент первых зрительных фиксаций на визуальных стимулах. Визуальное поведение определяет, какая информация поступит в память. Данные фМРТ показывают, что визуальное поведение (паттерны зрительных фиксаций) связано с вызванной активностью гиппокампа и окружающих медиальных височных областей коры. Гиппокамп связан с областями мозга, регулирующими движения глаз. Поражения гиппокампа приводят к аномальному зрительному поведению. Визуальный поток информации непрерывен, и непрерывно в регуляции зрительного восприятия, в распределении зрительных фиксаций участвует гиппокамп. Выделить в его функционировании аспекты в терминах восприятия, либо внимания, либо па-

мяти — значит искусственным образом провести демаркационные линии там, где они отсутствуют (Voss et al., 2017).

В данном обзоре мы исходим из представления, что в непрерывных информационных процессах мозга, постоянно изменяющих его состояние и, одновременно, состояние всего организма (собственно, по отношению к этим трем составляющим: изменению функционального состояния нейрональной сети, телесным изменениям всего организма и изменению когнитивной результирующей — также, наверное, не стоит применять термин «первичность» или проводить между ними демаркационные линии), гиппокамп выполняет функцию компаратора, сравнивающего текущие впечатления с впечатлениями прежнего опыта и маркирующего текущие впечатления по степени новизны. Еще в работах О.С. Виноградовой с повреждением гиппокампа у модельных животных высказывалась гипотеза о том, что проходящие через гиппокамп кольцевые афферентно-эфферентные пути обеспечивают сопоставление вновь поступающих впечатлений с имеющимися в памяти. При этом сдвиг маркировки в сторону новизны или ее нивелирования (упрощения и обобщения поступающих раздражителей) зависит от текущего состояния особи (Виноградова, 1975).

В более поздних литературных источниках эти процессы описываются в разных терминах. Например, Эндрю Маурер и Линн Надель ключевым понятием делают «контекст». Окружающая среда при перемещении животного в пространстве изменяется. Но этот контекст воспринимается постоянным, пока не превышен определенный порог или не пересечена какая-то граница. Мозг генерирует адаптивное поведение особи, которое остается постоянным в определенном диапазоне изменений входных сигналов от окружающей среды или от внутреннего состояния особи. Гиппокамп непрерывно отслеживает изменения контекста, функционируя в режиме континуума. Особи могут обнаруживать как сходство, так и различие входной информации, генерируя адаптивный физиологический ответ. Рекуррентные нейронные сети гиппокампа способны к самоорганизации, так что они не требуют априорного обучения для формирования пространственно-временного паттерна. Активность постоянно циркулирует по нейронным петлям. Информация из любого источника накладывается на текущую активность и взаимодействует с ней таким образом, что может усилить текущую траекторию или значительно изменить ее, постоянно «гонясь за собственным хвостом». Гиппокамп обеспечивает непрерывность контекста за счет наличия вложенных друг в друга анатомических нейронных петель, что позволяет системе в значительной степени управлять собой и поддерживать надежную циркуляцию информации (Maurer, Nadel, 2021).

На наш взгляд, большое число экспериментальных данных о функциональной активности гиппокампа, при описании которых используется разнородная терминология, можно рассмотреть в аспекте выполнения гиппокампом континуальной маркировки информации по степени ее новизны. Решая эту задачу, мы пытались упомянуть наиболее значимые и интересные, на

наш взгляд, современные исследования, не претендуют на их исчерпывающий перечень.

Высокоточная морфометрия гиппокампа

Большой сектор работ в обозначенной области составляют исследования, основанные на регистрации изменения объема гиппокампа в зависимости от повседневного опыта индивидов. Одним из самых ярких здесь, пожалуй, является цикл работ, проведенных с участием лондонских таксистов. Сложная транспортная навигация в Лондоне предполагает, что водитель такси должен удерживать в памяти каждый переулок, каждое сочетание отрезков в маршруте как «новую», уникальную и неповторимую информацию во всем ее своеобразии. Новые маршруты сопоставляются в памяти водителя с ранее осуществлявшимися. Эта информация постоянно используется в профессиональной деятельности и ежедневно обновляется. Контрольные группы сравнения были составлены из испытуемых, обладающих хорошими навыками навигации в пространстве, но не решающих ежедневно задач сопоставления разных маршрутов. У лондонских таксистов был выявлен увеличенный, по сравнению с группой контроля, объем серого вещества в задней части правого гиппокампа (Maguire et al., 2000; Maguire et al., 2003; Weisberg et al., 2019). Важно отметить, что увеличенный объем гиппокампа положительно коррелировал с продолжительностью профессиональной деятельности. Он не отмечался у стажеров, которые не прошли квалификационные испытания. Более того, он нивелировался с прекращением профессиональной деятельности. У вышедших на пенсию таксистов объемы гиппокампов не отличались от контрольной группы участников (Woollett, Maguire, 2011).

Продолжение исследования показало, что сама по себе нагрузка на память и внимание к изменению гиппокампа не приводит. Ключевым моментом является постоянное сопоставление текущих маршрутов с ранее осуществленными с целью выделения отличительных признаков. Поэтому объем задних отделов гиппокампа у водителей рейсовых автобусов оказался также значимо меньше, чем у водителей такси (Maguire et al., 2006). Исследование группы врачей, также приобретающих большой объем знаний, не выявляет увеличения у них объема гиппокампа. Профессиональная деятельность врачей акцентирована не на выделении новизны и уникальности каждого клинического случая, а, наоборот, — на общих, повторяющихся признаках болезни и стандартизации способов лечения (Woollett et al., 2008). По всей вероятности, именно поведенческие решения, основанные на выделении признаков новизны в поступающих впечатлениях текущего опыта, приводят к изменению морфометрии гиппокампа. Пассивное восприятие окружающей среды, отсутствие необходимости выделять признаки новизны информации в качестве цели деятельности сопровождаются стандартизацией объемов гиппокампа.

Еще одно направление в исследованиях, основанных на точной морфометрии гиппокампа, яви-

лось продолжением работ на грызунах, в которых было продемонстрировано, как гиппокампальный нейрогенез у грызунов усиливается при произвольном беге (Wojtowicz et al., 2008; Lou et al., 2008; Bruestle et al., 2009; Creer et al., 2010; Pereira Dias et al., 2014). Прямых жизненных доказательств образования новых нейронов в гиппокампе человека получить невозможно, однако косвенным свидетельством может явиться изменение объема гиппокампа по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ). И хотя изменения объема структуры не равнозначны динамике числа нейронов, так как могут быть результатом изменений в межклеточном пространстве, многогранной динамики глиогенеза и других явлений (Czeh, Lucassen, 2007), работы по высокоточной морфометрии гиппокампа человека после длительной физической нагрузки вызывают пристальный интерес (Firth, 2018). Систематический обзор и метаанализ публикаций, посвященных влиянию аэробных упражнений на объемы гиппокампа, показал, что аэробные упражнения способствовали сохранению объема гиппокампа при его возрастных изменениях. Аэробными упражнениями являлись длительные, до года, программы ходьбы на свежем воздухе, бега трусцой, езды на велосипеде. Двигательная активность контрольных групп заключалась в тренировке баланса, растяжках, тонизации и расслаблении мышц, игре в настольный футбол (Firth, 2018).

Таким образом, результаты работы на модельных животных согласовывались с наблюдениями за людьми. При этом требовалось ответить на вопрос, является аэробная физическая нагрузка неспецифическим фактором или бег выступает как активность по перемещению в пространстве? Для ответа на этот вопрос в одной из работ были сопоставлены группы здоровых мужчин, профессионально занимающихся разными видами спорта. Группа спортсменов, чей вид спорта был связан с перемещением в пространстве (марафон, велосипедная гонка, триатлон, плавание), имела более высокие показатели объема серого вещества в гиппокампе и парагиппокампальной извилине по сравнению со спортсменами, чья физическая активность не была связана с протяженным пространственным перемещением (боевые искусства). То есть двигательная активность и тренировка ловкости сами по себе неспецифически не приводят к изменению объема гиппокампа (Schlaffke et al., 2014).

Перемещение в пространстве является необходимым условием расширения среды обитания особей и, таким образом, гарантией выживания вида. Перемещение в пространстве и адаптация к новым условиям среды закреплены в биологических закономерностях, определяющих работу мозга. Бег в естественных условиях является предпосылкой перемещения особи. При этом одновременно — это сигнал к возможной встрече с новыми условиями обитания, с условиями, где потребуются интенсивное сопоставление новых впечатлений с накопленным ранее опытом. Усиление нейрогенеза в гиппокампе при беге, возможно, и является тем самым механизмом «заготовки новых нейронных клеток», необходимых для маркировки новых впечатлений. Биологическая, эволюционно закрепленная потребность к перемещениям (расширению среды

обитания), возможно, лежит в основе нашей любви к путешествиям¹.

Итак, оценка степени новизны впечатлений в первую очередь необходима для обогащения новыми схемами поведения в новой среде. Здесь еще одним аспектом является социальное взаимодействие особей. С одной стороны, есть данные о том, что гиппокамп и связанные с ним области кодируют «социальное пространство» за счет тех же механизмов, которые отображают физическое пространство (Schafer, Schiller, 2018). С другой стороны, исследования на основе высокоточной морфометрии показывают, что однообразие окружающей среды и социальная депривация приводят к ингибированию процесса образования новых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа и уменьшают его размер (Creer et al., 2010; Garrett et al., 2012; Wong-Goodrich et al., 2010). Длительная антарктическая экспедиция с ограниченными социальными контактами и монотонностью окружающей среды сопровождалась уменьшением объема гиппокампа у полярников (Stahn et al., 2019). При осуществлении длительных полетов в космос для поддержания пластичности гиппокампа, помимо физической активности, планируется стимуляция с использованием виртуальной реальности (Stahn, Kühn, 2021). Бег у грызунов приводил к усилению нейрогенеза именно при помещении животного в социальную среду (Stranahan et al., 2006). Аэробные упражнения в коллективе увеличивали объем гиппокампа у детей, прошедших лучевую терапию. Но такие же упражнения дома, в одиночестве не имели позитивных последствий (Riggs et al., 2017).

Оценка новизны меняется с возрастом. Континум маркировки информации по степени новизны не является жестко фиксированным. Он определяется текущим состоянием особи, ее возможностями ассимиляции изменений окружающей среды. Старые поведенческие стереотипы менее ресурсозатратны. Для пожилой особи высокий порог для признания текущих впечатлений новыми — это условие адаптивного поведения, позволяющего опираться на сложившиеся, выверенные и хорошо отработанные поведенческие решения. Нивелирование новизны — это условие выживания при общем, связанном с возрастом, снижении физических и физиологических возможностей организма. Экспериментально установлено, что пожилым животным для дифференциации впечатлений требуются большие различия с прежней, усвоенной ранее, информацией, чем молодым особям (Yassa et al., 2011; Tolentino et al., 2012). Пожилые люди нуждаются в большем, чем молодые, несходстве входной информации, чтобы принять решение о различии с ранее встречавшейся аналогичной информацией. У пожилых особей наблюдается сдвиг маркировки информации в сторону ее обобщения и генерализации, у молодых — в сторону дискриминации стимулов (Yassa et al., 2011; Yassa, Stark, 2011; Creer et al., 2010; Stark et al., 2019).

¹ В поэтической форме эту потребность описал А. С. Пушкин: «Им овладело беспокойство, Охота к перемене мест (Весьма мучительное свойство, Немногих добровольный крест)». Роман в стихах «Евгений Онегин», Глава VIII, Строфа XIII

Гиппокамп через призму функциональной нейровизуализации

Многочисленные исследования с использованием методов нейровизуализации (фМРТ, МЭГ, ЭЭГ высокого разрешения) в момент специфичной для гиппокампа функциональной нагрузки представляют собой достаточно широкий пласт работ, причем разнообразие методов и экспериментальных парадигм отражает достижения технологического прогресса своего времени.

В XXI веке в описании функций гиппокампа стала доминировать «вычислительная модель», опирающаяся на теорию автоассоциативных нейронных сетей (Becker, 2005; Yassa, Stark, 2011) и оперирующая терминами разделения и дополнения паттернов информации (pattern separation / pattern completion). С одной стороны, человеку доступно тонкое различие отдельных воспоминаний (разделение паттернов), с другой — воспоминания могут извлекаться целиком с опорой на отдельные ключевые фрагменты (способность к восстановлению паттернов — дополнению до целого). Таким образом, модель описывает два процесса, один из которых уменьшает сходство информационных паттернов, соответствующих прошлому опыту, а другой — увеличивает. Поскольку впечатления текущего опыта проходят сравнение с впечатлениями прошлого опыта, они могут быть оценены как принципиально новые, как сходные, но отличающиеся важными признаками, или же как полностью повторяющие прежний опыт (отличающиеся незначительными признаками). Исходно появившись как чисто вычислительная гипотеза (Treves, Rolls, 1994; McNaughton, Nadel, 1990; Marr, 1971), эта концепция получила существенную экспериментальную поддержку от разных исследовательских групп и с применением различных моделей поведения (Aimone et al., 2011; Sahay, Wilson, Hen, 2011; Aimone et al., 2014). При этом в работах на человеке чаще всего использовалась экспериментальная модель сравнения визуально сходных объектов, предъявляемых с определенным интервалом времени. В этих заданиях испытуемый должен определить, тождественны ли объекты, различаются ли в мелких деталях или ничего похожего между ними не обнаруживается. Считается, что именно в момент восприятия похожего стимула, когда такой стимул по памяти сливается с виденным ранее, регистрируется специфическое (и решающее) участие гиппокампа в функционировании нейрональной сети мозга (Yassa, Stark, 2011; Rolls, 2013; Zeidman, Maguire, 2016; Stark et al., 2019). Функциональная МРТ высокого разрешения, действительно, позволила зарегистрировать в эти моменты специфический мультивоксельный паттерн активации в гиппокампе, связанный с правильностью последующего ответа испытуемого (Stark, Squire, 2000; Bakker et al., 2008; Yassa, Stark, 2011; Stark et al., 2013; Leal, Yassa, 2018).

Постепенное усложнение экспериментальных методик продемонстрировало, что гиппокамп способен «решать» задачи различной сложности. В гиппокампе

крыс, выполняющих простые пространственные задачи, были обнаружены «нейроны места», «нейроны направления головы», «нейроны скорости перемещения». Был сделан вывод, что гиппокамп обеспечивает пространственную ориентацию животного, является «навигационной системой мозга» и его основной функцией является формирование когнитивной карты окружающей среды (O'Keefe, Dostrovsky, 1971; O'Keefe, Nadel, 1978; Kropff et al., 2015). В 2014 году Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена Джону О'Кефи, Мэй-Бригг Мозер и Эдварду Мозеру за открытие клеток места в гиппокампе. Последующие исследования с функциональной визуализацией показали, что опосредуемые активностью гиппокампа навигационные стратегии у людей тесно связаны с пространственным и временным контекстом событий, кодированием и воспоминанием как впечатлений текущего опыта, так и их порядка. «Пространство», «Время» и «Контекст» впечатлений стали ключевыми словами в поддерживаемых гиппокампом функциях памяти (Moser et al., 2017; Bideman et al., 2020; Davachi, DuBrow, 2015; Maguire, Mullally, 2013; Maurer, Nadel, 2021; Zeithamova, Bowman, 2020; Крюков, 2007; Майоров, 2021). Активация гиппокампа возрастает именно в частично перекрывающихся последовательностях и впечатлениях. Если в прежнем опыте была последовательность ABCD, а за ней появилась последовательность ABDC, наблюдается возрастание функциональной активности гиппокампа. При этом совершенно новая последовательность CADB к такому эффекту не приведет (Kumaran, Maguire, 2007).

Дифференцировка паттернов впечатлений по степени новизны затрагивает все аспекты информационных потоков, важных для выживания особи. Животные с повреждением гиппокампа могли различать и идентифицировать отдельные запахи, но они не могли вспомнить порядок их появления. Такими же особенностями характеризовалось слуховое пространство у крыс, обученных идентифицировать определенную частоту в сигнале (Ranganath, Hsieh, 2016; Eichenbaum, 2017). Какая бы информация ни поступала в гиппокамп, здесь будут выполняться одни и те же общие вычислительные алгоритмы, то есть гиппокамп может быть «беспристрастным» в отношении модальности и характера входных данных. Он одинаково обрабатывает сообщения и возвратит их источнику (Lisman et al., 2017).

Активность гиппокампа опосредует связь между циркадными ритмами и состоянием памяти (Sherman et al., 2015; Ali, von Gall, 2022). Успешное разделение паттернов эмоциональных воспоминаний связано с тета-диапазоном в гиппокампе, тогда как ошибочное различение эмоциональных стимулов сопровождается усилением мощности альфа-диапазона (Zheng et al., 2019). Изменение привычной хронологии событий может восприниматься как новая ситуация даже с набором старых элементов. Было выявлено, что гиппокампальный мультивоксельный паттерн активации специфически несет информацию о временной позиции объектов в выученных последовательностях. Дифференциация паттернов — это различие и струк-

турного, и временного несходства в сопоставляемых наборах (Hsieh et al., 2014). Возрастные изменения в гиппокампе предположительно выражаются в менее эффективном разделении временных паттернов — события, расположенные близко друг к другу, вспомнить труднее, чем расположенные далеко друг от друга во временной последовательности (Tolentino et al., 2012). В памяти содержится информация и о признаках целевого объекта, и о контексте, в котором он встречался, причем в дифференциацию целевых и фоновых признаков вовлекаются разные области гиппокампа (Stevenson et al., 2020).

Исследования с точечной имплантацией электродов в определенные области гиппокампа у человека стали возможны благодаря бурному развитию технологий в нейрохирургии. Такое вмешательство осуществляется по медицинским показаниям у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Интракраниальная регистрация биоэлектрической активности позволяет обнаружить новые аспекты участия гиппокампа в когнитивных процессах. Матиас Тредер и коллеги описывают гиппокамп как передатчик перцептивных сигналов к мнестическим целям. Процесс воспоминания на интракраниальной ЭЭГ вначале сопровождается гиппокампальным ответом в высокочастотном гамма-диапазоне (от 55 до 110 Гц), причем начиная с 500 мс этот сигнал различается при успешном и неуспешном припоминании. За этим гамма-всплеском при успешном припоминании начиная примерно с 800 мс следует относительное снижение мощности в альфа-диапазоне. Оно представляет собой целый каскад отзвонков в связанных с памятью корковых структурах: начиная примерно с 800 мс оно регистрируется в медиальной височной области, через 900 мс вовлекается задняя теменная кора, а через 1100 мс — вентромедиальная префронтальная кора. Авторы предполагают, что всплеск гамма-активности гиппокампа соответствует моменту сличения образов восприятия и памяти. В последующем происходит преобразование сигнала в височно-теменных отделах. И на последнем этапе вентромедиальная префронтальная кора интегрирует воспоминание с текущим набором задач, инициирует целенаправленное поведение (Treder et al., 2021). В другой работе, где регистрация велась со скальпа, показано, как в процессе обучения формируются гиппокампальные тета-осцилляции, объединяющие гиппокамп с префронтальной корой и сопровождающие быструю интеграцию новой информации в схематическую структуру имеющихся знаний (Nicolás et al., 2021).

Также у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и необходимыми в лечебном процессе имплантированными интракраниальными электродами исследовалась связь тета-активности гиппокампа с кодированием ассоциативной информации. Было обнаружено, что медленные тета-осцилляции гиппокампа (2–5 Гц) при успешном извлечении информации из памяти демонстрируют уникальное увеличение мощности (Kota et al., 2020). Мощность тета-ритма во время ассоциативных узнаваний была значительно выше в задней части гиппокампа, что согласуется с более ранними работами по исследованию кодирования

в эпизодической памяти в парадигме свободного припоминания (Lin et al., 2017). Таким образом, интенсивность активации гиппокампа служит хорошим предиктором успешности последующего воспроизведения. В экспериментах на запоминание и узнавание слов с вживленными электродами было выявлено, что для фиксации информации в памяти необходима стадия синхронизации работы нейронов гиппокампа и близлежащих структур — миндалина и энторинальная кора (Fell et al., 2002).

Взаимодействие гиппокампа с миндалевидным телом в современных работах все чаще рассматривается в аспекте изучения эмоциональной составляющей мнестических процессов (Richter-Levin, 2004; Wang et al., 2020). Предъявление стимулов, связанных с эмоцией страха, у пациентов со вживленными электродами вызывает взаимодействие миндалины и гиппокампа посредством бета-активности. Авторы делают вывод об участии миндалевидного тела в извлечении связанных со страхом воспоминаний, а нарастание когерентности бета-ритма в миндалевидном теле и гиппокампе рассматривают как условие, способствующее стимуляции синаптической пластичности и усилению связей в этих областях (Wang et al., 2020).

Исследования с привлечением ЭЭГ высокого разрешения демонстрируют временные характеристики связанных с гиппокампом процессов переработки информации. В одной из работ с регистрацией 156-канальной ЭЭГ связанные с событиями потенциалы мозга у здоровых добровольцев регистрировались в процессе непрерывного узнавания цветных изображений. Обнаружение новизны в компонентах N2 вызванных потенциалов мозга достигало пика между 200 и 300 мс после предъявления стимула. Именно пик 200–300 мс (в отличие от пика 100 мс) отражает процесс сличения нового изображения с хранящимся в памяти. Максимальный сигнал на новые стимулы регистрировался в правой медиальной височной области (Raynal et al., 2020).

Еще одно интенсивно развивающееся направление исследований посвящено изучению функционирования гиппокампа во время сна. Сон рассматривается как период и состояние, в котором вновь полученная информация закрепляется в памяти. Участие гиппокампа в консолидации декларативной памяти во время быстрого сна развивает гипотезу о специфических процессах кодирования, происходящих на самых ранних этапах засыпания. Спектральный и топографический ЭЭГ-анализ 149 здоровых добровольцев показал увеличение активности гиппокампа на стадии поверхностного сна по сравнению с бодрствованием (Knaut et al., 2019). Транзиторная синхронизация гиппокамп-стриато-таламо-кортикальных сетей во сне приводит к консолидации следов моторной памяти и повышению посттренировочных эффектов у спортсменов. Веретена сна (11–17 Гц) являются электрофизиологическим маркером зависимой от сна консолидации новой двигательной последовательности за счет функционально связанной активности таламуса, гиппокампа, скорлупы и моторных областей коры в ночь, следующую за обучением (Boutin et al., 2018). В другой работе, также выполненной на здоровых добровольцах,

использовалось произвольное запоминание слов во время фазы медленного сна. Если правильные ответы в задании на запоминание совпадали с пиками медленноволновой активности, то активность гиппокампа повышалась. Авторы предполагают, что гиппокамп способствовал созданию вербально-мнестических связей во время сна. Исследование доказывает возможность вербального обучения во сне и важную роль гиппокампа в этом процессе (Züst et al., 2019). Еще в одном исследовании вербальное обучение во время сна осуществлялось в двух группах здоровых испытуемых: молодого и пожилого возраста. Данные молодой группы показали уникальный пространственно-временной профиль взаимосвязи между медленными волнами и веретенами сна. Но эта точная пространственно-временная координация между пиками медленноволновой активности и сонными веретенами была нарушена у пожилых людей — у них веретена систематически появлялись слишком рано в цикле медленных волн. Феноменологически такая электрофизиологическая диссоциация коррелировала со снижением процесса консолидации памяти в группе пожилых испытуемых. Считается, что неокортикальная медленноволновая активность управляет таламокортикальными сонными веретенами и пульсирующей активностью гиппокампа во время медленного сна, что способствует облегчению передачи информации между неокортикальными и гиппокампальными цепями (Helfrich et al., 2018).

Отдельным подходом с использованием методов ЭЭГ, МЭГ, фМРТ является регистрация активности мозга не при решении субъектом каких-либо задач, а в состоянии покоя. Целью такого подхода является обнаружение ненаправленных статистических связей между структурами мозга и количественная оценка степени взаимовлияния колебаний в любом из узлов асинхронно осциллирующей сети с колебаниями в других ее узлах (например, Friston et al., 2014). По отношению к фМРТ речь идет о колебаниях метаболизма кислорода в низкочастотной части спектра 0.01–0.08 Гц. Считается, что функция сетей покоя связана с потоком сознания, отстраивающимся от актуально воспринимаемых впечатлений и обращенным к впечатлениям прежнего опыта субъекта (Raichle, 2015; Konishi et al., 2015). Изучение нейросетей покоя выявило в их составе парные зоны гиппокампальных областей, причем была обнаружена асимметрия взаимодействия этих структур с информационными потоками других отделов мозга: правый гиппокамп получает полимодальную сенсорную информацию от обоих полушарий мозга, тогда как левая парагиппокампальная область демонстрирует только ипсилатеральные связи (Velichkovsky et al., 2018). На основании клинических данных больных с односторонними поражениями головного мозга можно предположить, что информационные преобразования в правом полушарии осуществляются в аспекте ответа на вопрос «Насколько это полезно и интересно лично для меня?», в глобальном обзоре учитывается вся информация, с которой так или иначе имеет дело субъект. Преобразование информации в левом полушарии проходит через языковой фильтр и социальную маркировку, соответственно,

в обработку поступает только локальная, вербализуемая часть информации (Кроткова, Величковский, 2008; Velichkovsky et al., 2017).

Факты асимметричных проявлений функций левого и правого гиппокампа были получены во всех рассматриваемых экспериментальных подходах, однако пока не привели к концептуальным обобщениям в этой плоскости. Приведем некоторые примеры. Лицензированные лондонские таксисты, решающие задачи пространственной навигации и детальных картографических представлений, имели больший объем серого вещества правого заднего гиппокампа (Maguire et al., 2000; Brunec et al., 2019). Компьютерные игроки демонстрировали большие значения объема левого гиппокампа, но при этом степень их зависимости от Интернет-игр положительно коррелировала с объемом серого вещества в правом гиппокампе (Yoon et al., 2017). Морфологически гиппокамп изменяется с возрастом, и эта динамика также характеризуется латеральными отличиями (Ripshagen et al., 2020). Лазерная резекция части гиппокампа у больных с эпилепсией приводит к формированию дефицитов в полях зрения, при этом структурное повреждение левого гиппокампа сопровождалось более частыми и отчетливыми симптомами, чем резекция правого гиппокампа (Donos et al., 2020). У пациентов с височной эпилепсией размер гиппокампа всегда уменьшался на стороне поражения, но выраженность дефектов памяти коррелировала с объемом левого гиппокампа и не коррелировала с объемом правого (Reyes et al., 2018). При облучении левого гиппокампа регистрировалось дозозависимое ухудшение отсроченного вербального воспроизведения, тогда как правый гиппокамп не демонстрировал прямых корреляций когнитивных тестов с дозой облучения (Ma et al., 2017; Haldbo-Classen et al., 2020). У пациентов со вживленными электродами эффект перцептивного несоответствия положительно коррелировал с точностью выполнения задания только в правом гиппокампе (Ni et al., 2017). На фМРТ различие между молодыми и пожилыми испытуемыми регистрировалось по мультивоксельному паттерну активации в правом гиппокампе и не было достоверным в левом (Yassa et al., 2011). При выполнении тестовых заданий вербальные стимулы приводили к активизации левой гиппокампальной области, когда же в качестве стимулов использовались картинки, активация гиппокампа регистрировалась и слева, и справа (Stark, Squire, 2000).

Эффекты изменения нейрогенеза в гиппокампе

Функционирование гиппокампа связано с текущими процессами нейрогенеза. Генерация новых нейронов в мозге млекопитающих поддерживается на протяжении всей жизни благодаря пролиферации и дифференцировке стволовых клеток, однако эти процессы нарушаются при депрессии, эпилепсии, болезни Альцгеймера (Toda et al., 2019; Moreno-Jiménez et al., 2019; Tobin et al., 2019; Kamil et al., 2018). Нейрогенез у взрослых особей необходим для поддержания сложных форм поведения за счет обеспечения высокой

степени пластичности нейронных цепей гиппокампа (Цинзерлинг и др., 2013; Gillotin et al., 2021). С разной интенсивностью на протяжении жизни осуществляется самообновление нейрональных стволовых клеток, их дифференцировка в нейроны, дальнейший синаптогенез и интеграция в так называемую трисинаптическую цепь, которая соединяет зубчатую извилину с остальной частью гиппокампа и с энторинальной корой (Enikolopov et al., 2015; Fu et al., 2019). В посмертных образцах ткани гиппокампа было выявлено снижение нейрогенеза у пациентов с когнитивными дефицитами в последние годы жизни (Gillotin et al., 2021).

Выше уже отмечалось, как бег или обогащенная среда обитания приводят к усилению нейрогенеза у модельных животных и изменению объема гиппокампа у человека. В данном разделе рассмотрим противоположные эффекты, связанные с ингибированием нейрогенеза в гиппокампе. Подавляющее воздействие на нейрогенез оказывает ионизирующее излучение. Исследования на животных показали, что при облучении мозга молодых крыс объем гиппокампа уменьшается (Fukuda et al., 2005; Hellström et al., 2009). Лучевое воздействие изменяет межклеточную среду, необходимую для производства новых нейронов, регистрируется потеря пролиферирующих стволовых клеток и нервных клеток-предшественников (Monje, 2008; Olsson et al., 2012; Monje et al., 2013; Mineyeva et al., 2019). В поведении животных при этом наблюдается снижение эффективности разделения паттернов в приобретаемых навыках и процессах дифференциации контекстов (Burghardt et al., 2012; Clelland et al., 2009; Danielson et al., 2016; Leal and Yassa, 2015; McAvoy et al., 2016; Niibori et al., 2012; Sahay, Scobie, et al., 2011; Tronel et al., 2012). Вызванная облучением дефицитарность нейрогенеза в двух различающихся по возрасту группах крыс привела к неэффективному поведению у молодых животных и почти не повлияла на поведение взрослых особей, поскольку гиппокампальная маркировка новизны информации в позднем возрасте животных меньше зависела от сохранности нейрогенеза (Forbes et al., 2014).

К сожалению, при лечении ряда онкологических заболеваний у людей гиппокамп вынужденно попадает в зону облучения. Средняя доза облучения для отдельного гиппокампа достоверно коррелирует с потерей его объема (Seibert et al., 2017). Исследование поведенческих последствий лучевого воздействия на гиппокамп у таких пациентов представляет важную информацию для понимания роли нейрогенеза в когнитивном функционировании. В обзорных работах анализируются отдаленные когнитивные нарушения после лучевой терапии онкологических заболеваний. На первый план в картине поведенческих нарушений выступают дефекты памяти, нарушения ориентации в пространстве, эмоциональные изменения, склонность к депрессии. При этом когнитивные изменения в большей степени зависят от состояния дорсальной части гиппокампа, а эмоциональные — более тесно связаны с путями, проходящими в вентральной его части. Доза радиации, приходящаяся на медиальную височную долю и гиппокамп, прямо пропорциональна степени последующей

когнитивной дисфункции (Gondi et al., 2010; Pereira Dias et al., 2014; Suh, 2014). Исследование на большой выборке пациентов продемонстрировало, что снижение показателей в тестах на вербальную память и словесные ассоциации в интервале 0.5–6.5 лет после облучения отчетливо зависело от дозы, приходившейся на левый гиппокамп, но не обнаруживало зависимости от дозы, приходившейся на правый гиппокамп и весь гиппокамп в целом. Однако в данном исследовании не указаны параметры когнитивных функций пациентов перед началом лечения, что ограничивает выводы исследования (Haldbo-Classen et al., 2020). Участники другой работы (Ma et al., 2017) выполняли вербальный тест Хопкинса и проходили исследование до начала лечения и через 6 месяцев после его окончания. Соотношения объема облучения и дозы были рассчитаны отдельно для правого и левого гиппокампов и для двух гиппокампов вместе как составной структуры. Были выявлены зависимости снижения результатов теста не только от дозы облучения, но и от исходных показателей памяти, а также — от возраста пациентов. При этом левый гиппокамп более чувствительно реагировал на повышение лучевой нагрузки, особенно в отношении ухудшения отсроченного воспроизведения.

Уязвимость выводов большинства работ, исследующих отсроченные эффекты подавления нейрогенеза в гиппокампе при лучевой терапии, связана с трудностью учета последствий для когнитивных функций первичного (являющегося целью воздействия) внутримозгового опухолевого процесса, повреждающего разные участки мозга. Однако этот фактор удалось нивелировать в цикле работ, изучающих однородную группу пациентов с внемозговыми опухолями, прилежащими к медио-базальным отделам височных долей в непосредственной близости к гиппокампу. Опухоли не инфильтрировали вещество мозга, не разрушали мозговые структуры, в том числе гиппокамп. Однако в ходе лучевого лечения гиппокамп на стороне опухоли вынужденно получал лучевую нагрузку, сопоставимую с дозой в опухоли. Через год после лучевой терапии у пациентов было выявлено нарастание «гиппокампальных» ошибок узнавания стимулов. При этом значимых изменений других параметров памяти отмечено не было. Результаты когнитивного тестирования позволили авторам выдвинуть гипотезу о нарастании ошибок, нивелирующих новизну информационного потока, на фоне снижающегося нейрогенеза (Krotkova et al., 2021; Galkin et al., 2021).

Заключение

Прочтение научной литературы происходит через призму теоретических установок авторов. Мы предполагаем, что любая попытка перенести систему психологических категорий на мозговые механизмы обеспечения психической жизни должна восприниматься с позиций некоторой условности. Психические явления составляют единый непрерывный континуум. Выделяя ту или иную психологическую феноменологию, например используя термины «память», «восприятие», «внимание», мы подразумеваем, что существование само-

стоятельных мозговых механизмов для их реализации далеко не очевидно. Термины, введенные философами Древней Греции и закрепившиеся в психологической науке, далеко не безусловны при переходе обсуждений в плоскость психофизиологической проблемы, хотя бы вследствие недискретного характера работы мозга. Патология когнитивных процессов, формирующаяся при поражении той или иной структуры мозга, заставляет описывать ее в терминах имеющегося психологического лексикона, однако функциональная специфичность мозговых структур совсем не обязательно может быть проанализирована с его помощью, как невозможно было бы описать процесс возникновения радуги на небе только с помощью слов «красный», «зеленый», «синий».

Мозг функционирует как единое целое. Каждый его отдел в каждый момент времени вносит в осуществляемую субъектом активность свой специфический вклад. Этот вклад может быть малым, значительным или решающим, но он есть всегда. Возможность выделить и исследовать специфический вклад функциональной активности той или иной структуры мозга в континуум нашей повседневной жизни — задача непростая. С одной стороны, она зависит от искусства экспериментатора (правильности изначальной гипотезы, чувствительности экспериментальной процедуры), с другой — от наличия слов, научных понятий, которыми можно было бы описать эти проявления. И здесь, наверное, надо обозначить две ситуации. Если мы описываем психологическую феноменологию, адекватны любые термины в уже сложившейся системе понятий (главное, чтобы они были интуитивно понятны всем членам научного сообщества). Так, выделяя в радуге какой-то участок спектра, мы можем назвать его «красным», «малиновым», «цветом костра у реки» и т. д. Это не меняет сути. Но если мы переходим к описанию работы мозга и хотим обозначить, каким образом происходит реализация этой феноменологии, наши слова должны быть максимально точны: радуга возникает в результате дисперсии солнечного света, преломляющегося в капельках воды или тумана, парящих в воздухе.

Гиппокампу повезло. Большое количество исследований и фактов позволяет выкристаллизовать его участие в переработке информации мозгом. Представленный обзор литературы демонстрирует включенность гиппокампа практически во все сферы и аспекты нашей психической активности, от памяти до движений глаз, от циркадных ритмов до пространственной навигации. Принимая точку зрения большинства исследователей, мы склоняемся к описанию участия гиппокампа в информационных процессах в терминах «компаратора впечатлений по степени новизны». Континуум гиппокампальной маркировки впечатлений по степени их новизны не является постоянным. Он зависит от физических (физиологических) возможностей особи к ассимиляции изменений окружающей среды. Фундаментальная роль гиппокампа в дифференциации полимодальных впечатлений текущего опыта обеспечивает успешность адаптации в меняющейся среде, способствует формированию новых поведенческих решений.

Литература

- Буклина С. Б. Нарушения высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
- Виноградова О. С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975.
- Кроткова О. А., Величковский Б. М. Межполушарные различия мышления при поражениях высших гностических отделов мозга // Компьютеры, мозг, познание. Успехи когнитивных наук / Под ред. Б. М. Величковского, В. Д. Соловьева. Москва: Наука, 2008. С. 107–132.
- Крюков В. И. (Игумен Феодан). Роль гиппокампа в долговременной памяти: системно-динамический подход // Журнал высшей нервной деятельности. 2007. Т. 57. № 4. С. 389–406.
- Майоров В. И. Функции гиппокампа в поиске скрытой цели // Первый Национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке: Сборник научных трудов. В двух частях. Ч. 2. 10–16 октября 2020 г., Москва, Россия / Под ред. В. Л. Ушакова, И. И. Русака, В. В. Климова, П. М. Балабана. М.: 2021. С. 244–247.
- Московичуте Л. И. О функциональной роли левого и правого гиппокампа в мнестических процессах // Нейропсихология сегодня / Под ред. Е. Д. Хомской. М.: Изд-во МГУ, 1995. С. 49–53.
- Цинзерлинг В. А., Сапаргалиева А. Д., Вайншенкер Ю. И., Медведев С. В. Проблемы нейропластичности и нейропротекции // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013. № 4. С. 3–12. URL: <https://www.elibrary.ru/rpqegb>.
- Aimone J. B., Deng W., Gage F. H. Resolving new memories: A critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation // *Neuron*. 2011. Vol. 70. No. 4. P. 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.010>
- Aimone J. B., Li Y., Lee S. W., Clemenson G. D., Deng W., Gage F. H. Regulation and function of adult neurogenesis: From genes to cognition // *Physiological Reviews*. 2014. Vol. 94. No. 4. P. 991–1026. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014>
- Ali A. A. H., von Gall C. Adult neurogenesis under control of the circadian system // *Cells*. 2022. Vol. 11. No. 5. P. 764:1–23. <https://doi.org/10.3390/cells11050764>
- Bakker A., Kirwan C. B., Miller M., Stark C. E. L. Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus // *Science*. 2008. Vol. 319. No. 5870. P. 1640–1642. <https://doi.org/10.1126/science.1152882>
- Becker S. A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis // *Hippocampus*. 2005. Vol. 15. No. 6. P. 722–738. <https://doi.org/10.1002/hipo.20095>
- Bideman N., Bakkour A., Shohamy D. What are memories for? The hippocampus bridges past experience with future decisions // *Trends in Cognitive Sciences*. 2020. Vol. 24. No. 7. P. 542–556. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.04.004>
- Boldrini M., Fulmore C. A., Tartt A. N., Simeon L. R., Pavlova I., Poposka V., Rosoklija G. B., Stankov A., Arango V., Dwork A. J., Hen R., Mann J. J. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging // *Cell Stem Cell*. 2018. Vol. 22. No. 4. P. 589–599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
- Boutin A., Pinsard B., Boré A., Carrier J., Fogel S. M., Doyon J. Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation // *NeuroImage*. 2018. Vol. 169. P. 419–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.066>
- Bruetle D. A., Cutler R. G., Teljohann R. S., Mattson M. P. Decline in daily running distance presages disease onset in a mouse model of ALS // *NeuroMolecular Medicine*. 2009. Vol. 11. No. 2. P. 58–62. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8064-3>
- Brunec I. K., Robin J., Patai E. Z., Ozubko J. D., Javadi A. H., Barense M. D., Spiers H. J., Moscovitch M. Cognitive mapping style relates to posterior–anterior hippocampal volume ratio // *Hippocampus*. 2019. Vol. 29. No. 8. P. 748–754. <https://doi.org/10.1002/hipo.23072>
- Burghardt N. S., Park E. H., Hen R., Fenton A. A. Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice // *Hippocampus*. 2012. Vol. 22. No. 9. P. 1795–1808. <https://doi.org/10.1002/hipo.22013>
- Clelland C. D., Choi M., Romberg C., Clemenson G. D., Fragniere A., Tyers P., Jessberger S., Saksida L. M., Barker R. A., Gage F. H., Bussey T. J. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation // *Science*. 2009. Vol. 325. No. 5937. P. 210–213. <https://doi.org/10.1126/science.1173215>
- Creer D. J., Romberg C., Saksida L. M., van Praag H., Bussey T. J. Running enhances spatial pattern separation in mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010. Vol. 107. No. 5. P. 2367–2372. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911725107>
- Czéh B., Lucassen P. J. What causes the hippocampal volume decrease in depression? // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2007. Vol. 257. No. 5. P. 250–260. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0728-0>
- Damasio A. R., Eslinger P. J., Hoesen G. W. V., Cornell S. Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage // *Archives of Neurology*. 1985. Vol. 42. No. 3. P. 252–259. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060030070012>
- Danielson N. B., Kaifosh P., Zaremba J. D., Lovett-Barron M., Tsai J., Denny C. A., Balough E. M., Goldberg A. R., Drew L. J., Hen R., Losonczy A., Kheirbek M. A. Distinct contribution of adult-born hippocampal granule cells to context encoding // *Neuron*. 2016. Vol. 90. No. 1. P. 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.019>
- Davachi L., DuBrow S. How the hippocampus preserves order: The role of prediction and context // *Trends in Cognitive Sciences*. 2015. Vol. 19. No. 2. P. 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.12.004>
- Donos C., Rollo P., Tombridge K., Johnson J. A., Tandon N. Visual field deficits following laser ablation of the hippocampus // *Neurology*. 2020. Vol. 94. No. 12. P. e1303–e1313. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008940>
- Eichenbaum H. The role of the hippocampus in navigation is memory // *Journal of Neurophysiology*. 2017. Vol. 117. No. 4. P. 1785–1796. <https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017>
- Enikolopov G., Overstreet-Wadiche L., Ge S. Viral and transgenic reporters and genetic analysis of adult neurogenesis // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015. Vol. 7. No. 8. P. a018804:1–19. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018804>
- Fell J., Klaver P., Elger C. E., Fernández G. The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation // *Reviews in the Neurosciences*. 2002. Vol. 13. No. 4. P. 299–312. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2002.13.4.299>
- Firth J., Stubbs B., Vancampfort D., Schuch F., Lagopoulos J., Rosenbaum S., Ward P. B. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis // *NeuroImage*. 2018. Vol. 166. P. 230–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
- Forbes M. E., Paitsel M., Bourland J. D., Riddle D. R. Early-delayed, radiation-induced cognitive deficits in adult rats are heterogeneous and age-dependent // *Radiation Research*. 2014. Vol. 182. No. 1. P. 60–71. <https://doi.org/10.1667/RR13662.1>
- Friston K. J., Kahan J., Biswal B., Razi A. A DCM for resting state fMRI // *NeuroImage*. 2014. Vol. 94. P. 396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.009>
- Fu C.-H., Iascone D. M., Petrof I., Hazra A., Zhang X., Pyfer M. S., Tosi U., Corbett B. F., Cai J., Lee J., Park J., Iacovitti L., Scharfman H. E., Enikolopov G., Chin J. Early seizure activity accelerates depletion of hippocampal neural stem cells and impairs spatial discrimination in an Alzheimer's disease model // *Cell Reports*. 2019. Vol. 27. No. 13. P. 3741–3751.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.101>
- Fukuda A., Fukuda H., Swanpalmer J., Hertzman S., Lanerling B., Marky I., Bjork-Eriksson T., Blomgren K. Age-dependent sensitivity of the developing brain to irradiation is correlated with the number and vulnerability of progenitor cells // *Journal of Neurochemistry*. 2005. Vol. 92. No. 3. P. 569–584. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02894.x>
- Galkin M. V., Danilov G. V., Kaverina M. Y., Strunina Y. V., Krotkova O. A. Hippocampal dosimetry and mnemonic function

- changes after stereotactic irradiation of cavernous sinus meningiomas // *Cureus*. 2021. Vol. 13. No. 12. P. e20252:1–6. <https://doi.org/10.7759/cureus.20252>
- Garrett L., Lie D. C., de Angelis M. H., Wurst W., Hölter S. M. Voluntary wheel running in mice increases the rate of neurogenesis without affecting anxiety-related behaviour in single tests // *BMC Neuroscience*. 2012. Vol. 13. No. 1. P. 61:1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-61>
- Gillotin S., Sahni V., Lepko T., Hanspal M. A., Swartz J. E., Alexopoulou Z., Marshall F. H. Targeting impaired adult hippocampal neurogenesis in ageing by leveraging intrinsic mechanisms regulating Neural Stem Cell activity // *Ageing Research Reviews*. 2021. Vol. 71. P. 101447:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101447>
- Gol A., Faibish G. M. Effects of human hippocampal ablation // *Journal of Neurosurgery*. 1967. Vol. 26. No. 4. P. 390–398. <https://doi.org/10.3171/jns.1967.26.4.0390>
- Gondi V., Tomé W. A., Mehta M. P. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review // *Radiotherapy and Oncology*. 2010. Vol. 97. No. 3. P. 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.013>
- Haldbo-Classen L., Amidi A., Lukacova S., Wu L. M., von Oettingen G., Lassen-Ramshad Y., Zachariae R., Kallehaug J. F., Høyer M. Cognitive impairment following radiation to hippocampus and other brain structures in adults with primary brain tumours // *Radiotherapy and Oncology*. 2020. Vol. 148. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.023>
- Helfrich R. F., Mander B. A., Jagust W. J., Knight R. T., Walker M. P. Old brains come uncoupled in sleep: Slow wave-spindle synchrony, brain atrophy, and forgetting // *Neuron*. 2018. Vol. 97. No. 1. P. 221–230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Hellström N. A. K., Björk-Eriksson T., Blomgren K., Kuhn H. G. Differential recovery of neural stem cells in the subventricular zone and dentate gyrus after ionizing radiation // *Stem Cells*. 2009. Vol. 27. No. 3. P. 634–641. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0732>
- Hsieh L.-T., Gruber M. J., Jenkins L. J., Ranganath C. Hippocampal activity patterns carry information about objects in temporal context // *Neuron*. 2014. Vol. 81. No. 5. P. 1165–1178. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.015>
- Kamil R. J., Jacob A., Ratnanather J. T., Resnick S. M., Agrawal Y. Vestibular function and hippocampal volume in the Baltimore longitudinal study of aging (BLSA) // *Otology & Neurotology*. 2018. Vol. 39. No. 6. P. 765–771. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001838>
- Kempermann G., Gage F. H., Aigner L., Song H., Curtis M. A., Thuret S., Kuhn H. G., Jessberger S., Frankland P. W., Cameron H. A., Gould E., Hen R., Abrous D. N., Toni N., Schinder A. F., Zhao X., Lucassen P. J., Frisén J. Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions // *Cell Stem Cell*. 2018. Vol. 23. No. 1. P. 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
- Knaut P., von Wegner F., Morzelewski A., Laufs H. EEG-correlated fMRI of human alpha (de-)synchronization // *Clinical Neurophysiology*. 2019. Vol. 130. No. 8. P. 1375–1386. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.715>
- Konishi M., McLaren D. G., Engen H., Smallwood J. Shaped by the past: The default mode network supports cognition that is independent of immediate perceptual input // *PLOS One*. 2015. Vol. 10. No. 6. P. e0132209:1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132209>
- Kota S., Rugg M. D., Lega B. C. Hippocampal theta oscillations support successful associative memory formation // *The Journal of Neuroscience*. 2020. Vol. 40. No. 49. P. 9507–9518. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0767-20.2020>
- Kropff E., Carmichael J. E., Moser M.-B., Moser E. I. Speed cells in the medial entorhinal cortex // *Nature*. 2015. Vol. 523. No. 7561. P. 419–424. <https://doi.org/10.1038/nature14622>
- Krotkova O. A., Kuleva A. Y., Galkin M. V., Kaverina M. Y., Strunina Y. V., Danilov G. V. Memory modulation factors in hippocampus exposed to radiation // *Sovremennyye Tehnologii v Medicine [Modern Technologies in Medicine]*. 2021. Vol. 13. No. 4. P. 6–13. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.01>
- Kumaran D., Maguire E. A. Match mismatch processes underlie human hippocampal responses to associative novelty // *Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 27. No. 32. P. 8517–8524. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1677-07.2007>
- Leal S. L., Yassa M. A. Neurocognitive aging and the hippocampus across species // *Trends in Neurosciences*. 2015. Vol. 38. No. 12. P. 800–812. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.10.003>
- Leal S. L., Yassa M. A. Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation // *Nature Neuroscience*. 2018. Vol. 21. No. 2. P. 163–173. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0065-1>
- Lin J.-J., Rugg M. D., Das S., Stein J., Rizzuto D. S., Kahana M. J., Lega B. C. Theta band power increases in the posterior hippocampus predict successful episodic memory encoding in humans // *Hippocampus*. 2017. Vol. 27. No. 10. P. 1040–1053. <https://doi.org/10.1002/hipo.22751>
- Lisman J., Buzsáki G., Eichenbaum H., Nadel L., Ranganath C., Redish A. D. Viewpoints: How the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition // *Nature Neuroscience*. 2017. Vol. 20. No. 11. P. 1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
- Lou S.-j., Liu J.-y., Chang H., Chen P.-j. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats // *Brain Research*. 2008. Vol. 1210. P. 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.080>
- Ma T. M., Grimm J., McIntyre R., Anderson-Keightly H., Kleinberg L. R., Hales R. K., Moore J., Vannorsdall T., Redmond K. J. A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation // *Radiotherapy and Oncology*. 2017. Vol. 125. No. 2. P. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.035>
- Maguire E. A., Gadian D. G., Johnsrude I. S., Good C. D., Ashburner J., Frackowiak R. S. J., Frith C. D. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000. Vol. 97. No. 8. P. 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maguire E. A., Mullanally S. L. The hippocampus: A manifesto for change // *Journal of Experimental Psychology: General*. 2013. Vol. 142. No. 4. P. 1180–1189. <https://doi.org/10.1037/a0033650>
- Maguire E. A., Spiers H. J., Good C. D., Hartley T., Frackowiak R. S. J., Burgess N. Navigation expertise and the human hippocampus: A structural brain imaging analysis // *Hippocampus*. 2003. Vol. 13. No. 2. P. 250–259. <https://doi.org/10.1002/hipo.10087>
- Maguire E. A., Woollett K., Spiers H. J. London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis // *Hippocampus*. 2006. Vol. 16. No. 12. P. 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/hipo.20233>
- Marr D. Simple memory: A theory for archicortex // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*. 1971. Vol. 262. No. 841. P. 23–81. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078>
- Maurer A. P., Nadel L. The continuity of context: A role for the hippocampus // *Trends in Cognitive Sciences*. 2021. Vol. 25. No. 3. P. 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.12.007>
- McAvoy K. M., Scobie K. N., Berger S., Russo C., Guo N., Decharatanachart P., Vega-Ramirez H., Miale-Lye S., Whalen M., Nelson M., Bergami M., Bartsch D., Hen R., Berninger B., Sahay A. Modulating neuronal competition dynamics in the dentate gyrus to rejuvenate aging memory circuits // *Neuron*. 2016. Vol. 91. No. 6. P. 1356–1373. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.009>
- McNaughton B. L., Nadel L. Hebb-Marr networks and the neurobiological representation of action in space // *Neuroscience and connectionist theory / M. A. Gluck, D. E. Rumelhart (Eds.)*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1990. P. 3–67.
- Mineyeva O. A., Bezriadnov D. V., Kedrov A. V., Lazutkin A. A., Anokhin K. V., Enikolopov G. N. Radiation induces distinct changes in defined subpopulations of neural stem and progenitor cells in the adult hippocampus // *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 12. No. 1013. P. 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01013>
- Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis // *Developmental Disabilities Research Reviews*. 2008. Vol. 14. No. 3. P. 238–242. <https://doi.org/10.1002/ddrr.26>

- Monje M., Thomason M.E., Rigolo L., Wang Y., Waber D.P., Sallan S.E., Golby A.J.* Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. Vol. 60. No. 2. P. 293–300. <https://doi.org/10.1002/pbc.24263>
- Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Ávila J., Llorens-Martín M.* Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease // *Nature Medicine*. 2019. Vol. 25. No. 4. P. 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>
- Moser E.I., Moser M.-B., McNaughton B.L.* Spatial representation in the hippocampal formation: A history // *Nature Neuroscience*. 2017. Vol. 20. No. 11. P. 1448–1464. <https://doi.org/10.1038/nn.4653>
- Ni B., Wu R., Yu T., Zhu H., Li Y., Liu Z.* Role of the hippocampus in distinct memory traces: Timing of match and mismatch enhancement revealed by intracranial recording // *Neuroscience Bulletin*. 2017. Vol. 33. No. 6. P. 664–674. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0172-8>
- Nicolás B., Sala-Padró J., Cucurell D., Santurino M., Falip M., Fuentes L.* Theta rhythm supports hippocampus-dependent integrative encoding in schematic/semantic memory networks // *NeuroImage*. 2021. Vol. 226. P. 117558:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117558>
- Niibori Y., Yu T.-S., Epp J.R., Akers K.G., Josselyn S.A., Frankland P.W.* Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region // *Nature Communications*. 2012. Vol. 3. No. 1. P. 1253:1–7. <https://doi.org/10.1038/ncomms2261>
- O'Keefe J., Dostrovsky J.* The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat // *Brain Research*. 1971. Vol. 34. No. 1. P. 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O'Keefe J., Nadel L.* The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon Press, 1978.
- Olsson E., Eckerström C., Berg G., Borga M., Ekholm S., Johansson G., Ribbelin S., Starck G., Wysocka A., Löfdahl E., Malmgren H.* Hippocampal volumes in patients exposed to low-dose radiation to the basal brain. A case-control study in long-term survivors from cancer in the head and neck region // *Radiation Oncology*. 2012. Vol. 7. No. 1. P. 202:1–8. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-202>
- Penfield W.* Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone // *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1958. Vol. 79. No. 5. P. 475–497.
- Pereira Dias G., Hollywood R., d. N. Bevilacqua M. C., da Silveira da Luz A. C. D., Hindges R., Nardi A. E., Thuret S.* Consequences of cancer treatments on adult hippocampal neurogenesis: Implications for cognitive function and depressive symptoms // *Neuro-Oncology*. 2014. Vol. 16. No. 4. P. 476–492. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not321>
- Raichle M.E.* The brain's default mode network // *Annual Review of Neuroscience*. 2015. Vol. 38. No. 1. P. 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Ranganath C., Hsieh L.-T.* The hippocampus: A special place for time // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016. Vol. 1369. No. 1. P. 93–110. <https://doi.org/10.1111/nyas.13043>
- Raynal E., Schneider A., Manuel A.L.* Early signal from the hippocampus for memory encoding // *Hippocampus*. 2020. Vol. 30. No. 2. P. 114–120. <https://doi.org/10.1002/hipo.23137>
- Reyes A., Holden H.M., Chang Y.-H.A., Uttarwar V.S., Shepard D.P., DeFord N.E., DeJesus S.Y., Kansal L., Gilbert P.E., McDonald C.R.* Impaired spatial pattern separation performance in temporal lobe epilepsy is associated with visuospatial memory deficits and hippocampal volume loss // *Neuropsychologia*. 2018. Vol. 111. P. 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.009>
- Richter-Levin G.* The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory // *The Neuroscientist*. 2004. Vol. 10. No. 1. P. 31–39. <https://doi.org/10.1177/1073858403259955>
- Riggs L., Piscione J., Laughlin S., Cunningham T., Timmons B.W., Courneya K.S., Bartels U., Skocic J., de Medeiros C., Liu F., Persadie N., Scheinmann K., Scantlebury N., Szulc K.U., Bouffet E., Mabbott D.J.* Exercise training for neural recovery in a restricted sample of pediatric brain tumor survivors: A controlled clinical trial with crossover of training versus no training // *Neuro-Oncology*. 2017. Vol. 19. No. 3. P. 440–450. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now177>
- Ripphagen J.M., Schmiedek L., Gronenschild E.H.B.M., Yassa M.A., Priovoulos N., Sack A.T., Verhey F.R.J., Jacobs H.I.L.* Associations between pattern separation and hippocampal subfield structure and function vary along the lifespan: A 7T imaging study // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. No. 1. P. 7572:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64595-z>
- Rolls E.T.* The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus // *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2013. Vol. 7. P. 74:1–21. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00074>
- Sahay A., Scobie K.N., Hill A.S., O'Carroll C.M., Kheirbek M.A., Burghardt N.S., Fenton A.A., Dranovsky A., Hen R.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation // *Nature*. 2011. Vol. 472. No. 7344. P. 466–470. <https://doi.org/10.1038/nature09817>
- Sahay A., Wilson D.A., Hen R.* Pattern separation: A common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb // *Neuron*. 2011. Vol. 70. No. 4. P. 582–588. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.012>
- Schafner M., Schiller D.* Navigating social space // *Neuron*. 2018. Vol. 100. No. 2. P. 476–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.006>
- Schlaffke L., Lissek S., Lenz M., Brüne M., Juckel G., Hinrichs T., Platen P., Tegenthoff M., Schmidt-Wilcke T.* Sports and brain morphology — A voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists // *Neuroscience*. 2014. Vol. 259. P. 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.046>
- Scoville W.B., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1957. Vol. 20. No. 1. P. 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Seibert T.M., Karunamuni R., Bartsch H., Kaifi S., Krishnan A.P., Dalia Y., Burkeen J., Murzin V., Moiseenko V., Kuperman J., White N.S., Brewer J.B., Farid N., McDonald C.R., Hattangadi-Gluth J.A.* Radiation dose-dependent hippocampal atrophy detected with longitudinal volumetric magnetic resonance imaging // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2017. Vol. 97. No. 2. P. 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.10.035>
- Sherman S.M., Mumford J.A., Schnyer D.M.* Hippocampal activity mediates the relationship between circadian activity rhythms and memory in older adults // *Neuropsychologia*. 2015. Vol. 75. P. 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.020>
- Stahn A.C., Gunga H.-C., Kohlberg E., Gallinat J., Dingel D.F., Kühn S.* Brain changes in response to long antarctic expeditions // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381. No. 23. P. 2273–2275. <https://doi.org/10.1056/nejmc1904905>
- Stahn A.C., Kühn S.* Brains in space: The importance of understanding the impact of long-duration spaceflight on spatial cognition and its neural circuitry // *Cognitive Processing*. 2021. Vol. 22. No. S1. P. 105–114. <https://doi.org/10.1007/s10339-021-01050-5>
- Stark C.E.L., Squire L.R.* Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory // *The Journal of Neuroscience*. 2000. Vol. 20. No. 20. P. 7776–7781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-20-07776.2000>
- Stark S.M., Kirwan C.B., Stark C.E.L.* Mnemonic similarity task: A tool for assessing hippocampal integrity // *Trends in Cognitive Sciences*. 2019. Vol. 23. No. 11. P. 938–951. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.08.003>
- Stark S.M., Yassa M.A., Lacy J.W., Stark C.E.L.* A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment // *Neuropsychologia*. 2013. Vol. 51. No. 12. P. 2442–2449. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.12.014>
- Stevenson R.F., Reagh Z.M., Chun A.P., Murray E.A., Yassa M.A.* Pattern separation and source memory engage distinct hippocampal and neocortical regions during retrieval // *The Jour-*

nal of Neuroscience. 2020. Vol. 40. No. 4. P. 843–851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0564-19.2019>

Stranahan A. M., Khalil D., Gould E. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis // *Nature Neuroscience*. 2006. Vol. 9. No. 4. P. 526–533. <https://doi.org/10.1038/nn1668>

Suh J. H. Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: A new standard for patients with brain metastases? // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32. No. 34. P. 3789–3791. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4367>

Tobin M. K., Musaraca K., Disouky A., Shetti A., Bheri A., Honer W. G., Kim N., Dawe R. J., Bennett D. A., Arfanakis K., Lazarov O. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients // *Cell Stem Cell*. 2019. Vol. 24. No. 6. P. 974–982. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>

Toda T., Parylak S. L., Linker S. B., Gage F. H. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease // *Molecular Psychiatry*. 2019. Vol. 24. No. 1. P. 67–87. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0036-2>

Tolentino J. C., Pirogovsky E., Luu T., Toner C. K., Gilbert P. E. The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults // *Learning & Memory*. 2012. Vol. 19. P. 251–255. <https://doi.org/10.1101/lm.026062.112>

Treder M. S., Charest I., Michelmann S., Martín-Buro M. C., Roux F., Carceller-Benito F., Ugalde-Canitrot A., Rollings D. T., Sawlani V., Chelvarajah R., Wimber M., Hanslmayr S., Staesina B. P. The hippocampus as the switchboard between perception and memory // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021. Vol. 118. No. 50. P. e2114171118:1–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.2114171118>

Treves A., Rolls E. T. Computational analysis of the role of the hippocampus in memory // *Hippocampus*. 1994. Vol. 4. No. 3. P. 374–391. <https://doi.org/10.1002/hipo.450040319>

Tronel S., Belhoue L., Grosjean N., Revest J.-M., Piazza P.-V., Koehl M., Abrous D. N. Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination // *Hippocampus*. 2012. Vol. 22. No. 2. P. 292–298. <https://doi.org/10.1002/hipo.20895>

Velichkovsky B. M., Krotkova O. A., Kotov A. A., Orlov V. A., Verkhlyutov V. M., Ushakov V. L., Sharaev M. G. Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain // *Consciousness and Cognition*. 2018. Vol. 64. P. 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.06.004>

Velichkovsky B. M., Krotkova O. A., Sharaev M. G., Ushakov V. L. In search of the "P": Neuropsychology of lateralized thinking meets Dynamic Causal Modeling // *Psychology in Russia: State of the Art*. 2017. Vol. 10. No. 3. P. 7–27. <https://doi.org/10.11621/pir.2017.0301>

Voss J. L., Bridge D. J., Cohen N. J., Walker J. A. A closer look at the hippocampus and memory // *Trends in Cognitive Sciences*. 2017. Vol. 21. No. 8. P. 577–588. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.05.008>

Wang D., Huang Z., Ren L., Liu J., Wang X., Yu T., Hu M., Wang X., Du J., Ni D., Zhang X., Gao R., Qiao L., Wang Y. Amygdala and hippocampal beta rhythm synchrony during human fear memory retrieval // *Acta Neurochirurgica*. 2020. Vol. 162. No. 10. P. 2499–2507. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04276-y>

Weisberg S. M., Newcombe N. S., Chatterjee A. Everyday taxi drivers: Do better navigators have larger hippocampi? // *Cortex*. 2019. Vol. 115. P. 280–293. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.12.024>

Wojtowicz J. M., Askew M. L., Winocur G. The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats // *European Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 27. No. 6. P. 1494–1502. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06128.x>

Wong-Goodrich S. J. E., Pfaus M. L., Flores C. T., Fraser J. A., Williams C. L., Jones L. W. Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation // *Cancer Research*. 2010. Vol. 70. No. 22. P. 9329–9338. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1854>

Woollett K., Glensman J., Maguire E. A. Non-spatial expertise and hippocampal gray matter volume in humans // *Hippocampus*. 2008. Vol. 18. No. 10. P. 981–984. <https://doi.org/10.1002/hipo.20465>

Woollett K., Maguire E. A. Acquiring "the Knowledge" of London's layout drives structural brain changes // *Current Biology*. 2011. Vol. 21. No. 24. P. 2109–2114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.018>

Xu L., Guo Y., Wang G., Sun G., Sun W., Li J., Li X., Wu J., Zhang M. Inhibition of adult hippocampal neurogenesis plays a role in sevoflurane-induced cognitive impairment in aged mice through brain-derived neurotrophic factor/tyrosine receptor kinase B and neurotrophin-3/tropomyosin receptor kinase C pathways // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 782932:1–16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.782932>

Yassa M. A., Lacy J. W., Stark S. M., Albert M. S., Gallagher M., Stark C. E. L. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults // *Hippocampus*. 2011. Vol. 21. No. 9. P. 968–979. <https://doi.org/10.1002/hipo.20808>

Yassa M. A., Stark C. E. L. Pattern separation in the hippocampus // *Trends in Neurosciences*. 2011. Vol. 34. No. 10. P. 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>

Yoon E. J., Choi J.-S., Kim H., Sohn B. K., Jung H. Y., Lee J.-Y., Kim D.-J., Park S.-W., Kim Y. K. Altered hippocampal volume and functional connectivity in males with Internet gaming disorder comparing to those with alcohol use disorder // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. No. 1. P. 5744:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06057-7>

Zeidman P., Maguire E. A. Anterior hippocampus: The anatomy of perception, imagination and episodic memory // *Nature Reviews Neuroscience*. 2016. Vol. 17. No. 3. P. 173–182. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.24>

Zeithamova D., Bowman C. R. Generalization and the hippocampus: More than one story? // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2020. Vol. 175. P. 107317:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107317>

Zhao C., Deng W., Gage F. H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis // *Cell*. 2008. Vol. 132. No. 4. P. 645–660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033>

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. Vol. 102. No. 4. P. 887–898.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.025>

Züst M. A., Ruch S., Wiest R., Henke K. Implicit vocabulary learning during sleep is bound to slow-wave peaks // *Current Biology*. 2019. Vol. 29. No. 4. P. 541–553.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.12.038>

review articles

The Role of the Hippocampus in Detecting the Novelty of Impressions: A Literature Review

Mariya Kaverina

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Arina Kuleva

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Olga Krotkova

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract. The article presents a review of modern studies of the hippocampus's functions in the implementation of cognitive phenomena, a review which covers a wide range of experimental areas, including high-precision brain morphometry, functional neuroimaging, electroencephalography, deep navigational electrode implantation, and dosed radiation effects on the brain. Literary sources demonstrate the involvement of the hippocampus in almost all spheres and aspects of human mental activity, from memory to eye movements, from circadian rhythms to spatial navigation. The literature review allows us to generalize the results of many works and to speak about the basic characteristic of the hippocampus's functional activity in information processing: that the hippocampus is a comparator which continuously marks impressions of the current experience according to the degree of novelty. The authors see such a functional analysis as much more productive than attempts to correspond brain structures with mental processes (perception, memory, attention) and, accordingly, than the customary discussion in the scientific literature of the hippocampus functioning mainly as a brain substrate of memory.

Keywords: hippocampus, neurogenesis, morphometry, functional neuroimaging, radiation exposure, attention, memory, mind-body problem

Correspondence: Mariya Kaverina, MKaverina@nsi.ru; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., 125047, Moscow, Russia; Arina Kuleva, Kylaria@mail.ru; Olga Krotkova, OKrotkova@nsi.ru

Copyright © 2022. Mariya Kaverina, Arina Kuleva, Olga Krotkova. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author is credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice.

Acknowledgements. This work was supported by RFBR Grant 19-29-01002mk.

Received April 27, 2022, accepted June 28, 2022.

References

- Aimone, J.B., Deng, W., & Gage, F.H. (2011). Resolving new memories: A critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron*, 70(4), 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.010>
- Aimone, J.B., Li, Y., Lee, S.W., Clemenson, G.D., Deng, W., & Gage, F.H. (2014). Regulation and function of adult neurogenesis: From genes to cognition. *Physiological Reviews*, 94(4), 991–1026. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014>
- Ali, A.A.H., & von Gall, C. (2022). Adult neurogenesis under control of the circadian system. *Cells*, 11(5), 764:1–23. <https://doi.org/10.3390/cells11050764>
- Bakker, A., Kirwan, C.B., Miller, M., & Stark, C.E.L. (2008). Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*, 319(5870), 1640–1642. <https://doi.org/10.1126/science.1152882>
- Becker, S. (2005). A computational principle for hippocampal learning and neurogenesis. *Hippocampus*, 15(6), 722–738. <https://doi.org/10.1002/hipo.20095>
- Biderman, N., Bakkour, A., & Shohamy, D. (2020). What are memories for? The hippocampus bridges past experience

- with future decisions. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(7), 542–556. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.04.004>
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Puposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R., & Mann, J. J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589–599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
- Boutin, A., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., Fogel, S. M., & Doyon, J. (2018). Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage*, 169, 419–430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.066>
- Bruetle, D. A., Cutler, R. G., Telljohann, R. S., & Mattson, M. P. (2009). Decline in daily running distance presages disease onset in a mouse model of ALS. *NeuroMolecular Medicine*, 11(2), 58–62. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8064-3>
- Brunec, I. K., Robin, J., Patai, E. Z., Ozubko, J. D., Javadi, A.-H., Barense, M. D., Spiers, H. J., & Moscovitch, M. (2019). Cognitive mapping style relates to posterior–anterior hippocampal volume ratio. *Hippocampus*, 29(8), 748–754. <https://doi.org/10.1002/hipo.23072>
- Buklina, S. B. (2016). *Narusheniya vysshikh psikhicheskikh funktsii pri porazhenii glubinykh i stvolovykh struktur mozga [Disorder of higher mental functions in lesions of the deep and stem structures of the brain]*. Moscow: MEDpress-inform. (In Russian).
- Burghardt, N. S., Park, E. H., Hen, R., & Fenton, A. A. (2012). Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus*, 22(9), 1795–1808. <https://doi.org/10.1002/hipo.22013>
- Clelland, C. D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G. D., Fragniere, A., Tyers, P., Jessberger, S., Saksida, L. M., Barker, R. A., Gage, F. H., & Bussey, T. J. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 325(5937), 210–213. <https://doi.org/10.1126/science.1173215>
- Creer, D. J., Romberg, C., Saksida, L. M., van Praag, H., & Bussey, T. J. (2010). Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(5), 2367–2372. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911725107>
- Czéh, B., & Lucassen, P. J. (2007). What causes the hippocampal volume decrease in depression? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(5), 250–260. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0728-0>
- Damasio, A. R., Eslinger, P. J., Damasio, H., Hoesen, G. W. V., & Cornell, S. (1985). Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Archives of Neurology*, 42(3), 252–259. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060030070012>
- Danielson, N. B., Kaifosh, P., Zaremba, J. D., Lovett-Barron, M., Tsai, J., Denny, C. A., Balough, E. M., Goldberg, A. R., Drew, L. J., Hen, R., Losonczy, A., & Kheirbek, M. A. (2016). Distinct contribution of adult-born hippocampal granule cells to context encoding. *Neuron*, 90(1), 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.019>
- Davachi, L., & DuBrow, S. (2015). How the hippocampus preserves order: The role of prediction and context. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(2), 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.12.004>
- Donos, C., Rollo, P., Tombridge, K., Johnson, J. A., & Tandon, N. (2020). Visual field deficits following laser ablation of the hippocampus. *Neurology*, 94(12), e1303 – e1313. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008940>
- Eichenbaum, H. (2017). The role of the hippocampus in navigation is memory. *Journal of Neurophysiology*, 117(4), 1785–1796. <https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017>
- Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L., & Ge, S. (2015). Viral and transgenic reporters and genetic analysis of adult neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8), a018804:1–19. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018804>
- Fell, J., Klaver, P., Elger, C. E., & Fernández, G. (2002). The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation. *Reviews in the Neurosciences*, 13(4), 299–312. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2002.13.4.299>
- Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., & Ward, P. B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, 166, 230–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>
- Forbes, M. E., Paitsel, M., Bourland, J. D., & Riddle, D. R. (2014). Early-delayed, radiation-induced cognitive deficits in adult rats are heterogeneous and age-dependent. *Radiation Research*, 182(1), 60–71. <https://doi.org/10.1667/RR13662.1>
- Friston, K. J., Kahan, J., Biswal, B., & Razi, A. (2014). A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*, 94, 396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.009>
- Fu, C.-H., Iascone, D. M., Petrof, I., Hazra, A., Zhang, X., Pyfer, M. S., Tosi, U., Corbett, B. F., Cai, J., Lee, J., Park, J., Iacovitti, L., Scharfman, H. E., Enikolopov, G., & Chin, J. (2019). Early seizure activity accelerates depletion of hippocampal neural stem cells and impairs spatial discrimination in an Alzheimer's disease model. *Cell Reports*, 27(13), 3741–3751.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.101>
- Fukuda, A., Fukuda, H., Swanpalmer, J., Hertzman, S., Lannering, B., Marky, I., Bjork-Eriksson, T., & Blomgren, K. (2005). Age-dependent sensitivity of the developing brain to irradiation is correlated with the number and vulnerability of progenitor cells. *Journal of Neurochemistry*, 92(3), 569–584. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02894.x>
- Galkin, M. V., Danilov, G. V., Kaverina, M. Y., Strunina, Y. V., & Krotkova, O. A. (2021). Hippocampal dosimetry and mnemonic function changes after stereotactic irradiation of cavernous sinus meningiomas. *Cureus*, 13(12), e20252:1–6. <https://doi.org/10.7759/cureus.20252>
- Garrett, L., Lie, D. C., de Angelis, M. H., Wurst, W., & Höflter, S. M. (2012). Voluntary wheel running in mice increases the rate of neurogenesis without affecting anxiety-related behaviour in single tests. *BMC Neuroscience*, 13(1), 61:1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-61>
- Gillotin, S., Sahni, V., Lepko, T., Hanspal, M. A., Swartz, J. E., Alexopoulos, Z., & Marshall, F. H. (2021). Targeting impaired adult hippocampal neurogenesis in ageing by leveraging intrinsic mechanisms regulating Neural Stem Cell activity. *Ageing Research Reviews*, 71, 101447:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101447>
- Gol, A., & Faibish, G. M. (1967). Effects of human hippocampal ablation. *Journal of Neurosurgery*, 26(4), 390–398. <https://doi.org/10.3171/jns.1967.26.4.0390>
- Gondi, V., Tomé, W. A., & Mehta, M. P. (2010). Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiotherapy and Oncology*, 97(3), 370–376. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.013>
- Haldbo-Classen, L., Amidi, A., Lukacova, S., Wu, L. M., von Oettingen, G., Lassen-Ramshad, Y., Zachariae, R., Kallehauge, J. F., & Hoyer, M. (2020). Cognitive impairment following radiation to hippocampus and other brain structures in adults with primary brain tumours. *Radiotherapy and Oncology*, 148, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.023>
- Helfrich, R. F., Mander, B. A., Jagust, W. J., Knight, R. T., & Walker, M. P. (2018). Old brains come uncoupled in sleep: Slow wave-spindle synchrony, brain atrophy, and forgetting. *Neuron*, 97(1), 221–230.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.020>
- Hellström, N. A. K., Björk-Eriksson, T., Blomgren, K., & Kuhn, H. G. (2009). Differential recovery of neural stem cells in the subventricular zone and dentate gyrus after ionizing radiation. *Stem Cells*, 27(3), 634–641. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0732>
- Hsieh, L.-T., Gruber, M. J., Jenkins, L. J., & Ranganath, C. (2014). Hippocampal activity patterns carry information about objects in temporal context. *Neuron*, 81(5), 1165–1178. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.015>

- Kamil, R. J., Jacob, A., Ratnanather, J. T., Resnick, S. M., & Agrawal, Y. (2018). Vestibular function and hippocampal volume in the baltimore longitudinal study of aging (BLSA). *Otology & Neurotology*, 39(6), 765–771. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001838>
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., Kuhn, H. G., Jessberger, S., Frankland, P. W., Cameron, H. A., Gould, E., Hen, R., Abrous, D. N., Toni, N., Schinder, A. F., Zhao, X., Lucassen, P. J., & Frisén, J. (2018). Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*, 23(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
- Knaut, P., von Wegner, F., Morzelewski, A., & Laufs, H. (2019). EEG-correlated fMRI of human alpha (de-)synchronization. *Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1375–1386. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.715>
- Konishi, M., McLaren, D. G., Engen, H., & Smallwood, J. (2015). Shaped by the past: The default mode network supports cognition that is independent of immediate perceptual input. *PLOS One*, 10(6), e0132209:1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132209>
- Kota, S., Rugg, M. D., & Lega, B. C. (2020). Hippocampal theta oscillations support successful associative memory formation. *The Journal of Neuroscience*, 40(49), 9507–9518. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0767-20.2020>
- Kropff, E., Carmichael, J. E., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2015). Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*, 523(7561), 419–424. <https://doi.org/10.1038/nature14622>
- Krotkova, O. A., Kuleva, A. Y., Galkin, M. V., Kaverina, M. Y., Strunina, Y. V., & Danilov, G. V. (2021). Memory modulation factors in hippocampus exposed to radiation. *Sovremennye Tehnologii v Medicine [Modern Technologies in Medicine]*, 13(4), 6–13. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.01>
- Krotkova, O. A., & Velichkovskiy, B. M. (2008). Mezhpolusharnye razlichiya myshleniya pri porazheniyakh vysshikh gnosticheskikh otdelov mozga [Hemispheric differences in reasoning in lesions to gnostic brain regions]. In B. M. Velichkovskiy, & V. D. Soloviev (Eds.), *Kompyutery, mozg, poznanie. Uspekhi kognitivnykh nauk [Computers, brain, cognition: Advances in cognitive sciences]* (pp. 107–132). Moscow: Nauka. (In Russian).
- Kryukov, V. I. (2007). [The role of hippocampus in long-term memory: Dynamic system approach]. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, 57(4), 389–406. (In Russian).
- Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Match mismatch processes underlie human hippocampal responses to associative novelty. *Journal of Neuroscience*, 27(32), 8517–8524. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1677-07.2007>
- Leal, S. L., & Yassa, M. A. (2015). Neurocognitive aging and the hippocampus across species. *Trends in Neurosciences*, 38(12), 800–812. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.10.003>
- Leal, S. L., & Yassa, M. A. (2018). Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 163–173. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0065-1>
- Lin, J.-J., Rugg, M. D., Das, S., Stein, J., Rizzuto, D. S., Kahana, M. J., & Lega, B. C. (2017). Theta band power increases in the posterior hippocampus predict successful episodic memory encoding in humans. *Hippocampus*, 27(10), 1040–1053. <https://doi.org/10.1002/hipo.22751>
- Lisman, J., Buzsáki, G., Eichenbaum, H., Nadel, L., Ranganath, C., & Redish, A. D. (2017). Viewpoints: How the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1434–1447. <https://doi.org/10.1038/nn.4661>
- Lou, S.-j., Liu, J.-y., Chang, H., & Chen, P.-j. (2008). Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Research*, 1210, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.080>
- Ma, T. M., Grimm, J., McIntyre, R., Anderson-Keightly, H., Kleinberg, L. R., Hales, R. K., Moore, J., Vannorsdall, T., & Redmond, K. J. (2017). A prospective evaluation of hippocampal radiation dose volume effects and memory deficits following cranial irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 125(2), 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.035>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maguire, E. A., & Mullally, S. L. (2013). The hippocampus: A manifesto for change. *Journal of Experimental Psychology: General*, 142(4), 1180–1189. <https://doi.org/10.1037/a0033650>
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S. J., & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: A structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13(2), 250–259. <https://doi.org/10.1002/hipo.10087>
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: A structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16(12), 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/hipo.20233>
- Maiorov, V. I. (2021). Funktsii gippokampa v poiske skrytoy tseli [Functions of the hippocampus: In search of a hidden goal]. In V. L. Ushakov, I. I. Rusak, V. V. Klimov, & P. M. Balaban (Eds.), *I National congress on cognitive research, artificial intelligence and neuroinformatics. October 10–16, 2020, Moscow, Russia. Conference proceedings, Vol. 2.* (pp. 244–247). (Vol. 2, pp. 244–247). Moscow: (In Russian).
- Marr, D. (1971). Simple memory: A theory for archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 262(841), 23–81. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078>
- Maurer, A. P., & Nadel, L. (2021). The continuity of context: A role for the hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, 25(3), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.12.007>
- McAvoy, K. M., Scobie, K. N., Berger, S., Russo, C., Guo, N., Decharatanachart, P., Vega-Ramirez, H., Miake-Lye, S., Whalen, M., Nelson, M., Bergami, M., Bartsch, D., Hen, R., Berninger, B., & Sahay, A. (2016). Modulating neuronal competition dynamics in the dentate gyrus to rejuvenate aging memory circuits. *Neuron*, 91(6), 1356–1373. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.009>
- McNaughton, B. L., & Nadel, L. (1990). Hebb-Marr networks and the neurobiological representation of action in space. In M. A. Gluck, & D. E. Rumelhart (Eds.), *Neuroscience and connectionist theory* (pp. 3–67). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Mineyeva, O. A., Bezriadnov, D. V., Kedrov, A. V., Lazutkin, A. A., Anokhin, K. V., & Enikolopov, G. N. (2019). Radiation induces distinct changes in defined subpopulations of neural stem and progenitor cells in the adult hippocampus. *Frontiers in Neuroscience*, 12(1013), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01013>
- Monje, M. (2008). Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(3), 238–242. <https://doi.org/10.1002/ddrr.26>
- Monje, M., Thomason, M. E., Rigolo, L., Wang, Y., Waber, D. P., Sallan, S. E., & Golby, A. J. (2013). Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(2), 293–300. <https://doi.org/10.1002/pbc.24263>
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarrá, N., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 25(4), 554–560. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>
- Moser, E. I., Moser, M.-B., & McNaughton, B. L. (2017). Spatial representation in the hippocampal formation: A history. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1448–1464. <https://doi.org/10.1038/nn.4653>
- Moskovichyute, L. I. (1995). O funktsionalnoi roli levogo i pravogo gippokampa v mnesticheskikh processakh [On the functional role of the left and right hippocampus in mnes-

- tic processes]. In E. D. Khomskeya (Ed.), *Neiropsikhologiya segodnya [Neuropsychology today]* (pp. 49–53). Moscow: MSU. In Russian.
- Ni, B., Wu, R., Yu, T., Zhu, H., Li, Y., & Liu, Z. (2017). Role of the hippocampus in distinct memory traces: Timing of match and mismatch enhancement revealed by intracranial recording. *Neuroscience Bulletin*, 33(6), 664–674. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0172-8>
- Nicolás, B., Sala-Padró, J., Cucurell, D., Santurino, M., Falip, M., & Fuentemilla, L. (2021). Theta rhythm supports hippocampus-dependent integrative encoding in schematic/semantic memory networks. *NeuroImage*, 226, 117558:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117558>
- Niibori, Y., Yu, T.-S., Epp, J.R., Akers, K.G., Josselyn, S.A., & Frankland, P.W. (2012). Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region. *Nature Communications*, 3(1), 1253:1–7. <https://doi.org/10.1038/ncomms2261>
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Olsson, E., Eckerström, C., Berg, G., Borga, M., Ekholm, S., Johannsson, G., Ribbelin, S., Starck, G., Wysocka, A., Löfdahl, E., & Malmgren, H. (2012). Hippocampal volumes in patients exposed to low-dose radiation to the basal brain. A case-control study in long-term survivors from cancer in the head and neck region. *Radiation Oncology*, 7(1), 202:1–8. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-202>
- Penfield, W. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 79(5), 475–497.
- Pereira Dias, G., Hollywood, R., d. N. Bevilaqua, M.C., da Silveira da Luz, A. C. D., Hindges, R., Nardi, A. E., & Thuret, S. (2014). Consequences of cancer treatments on adult hippocampal neurogenesis: Implications for cognitive function and depressive symptoms. *Neuro-Oncology*, 16(4), 476–492. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not321>
- Raichle, M.E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Ranganath, C., & Hsieh, L.-T. (2016). The hippocampus: A special place for time. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1369(1), 93–110. <https://doi.org/10.1111/nyas.13043>
- Raynal, E., Schnider, A., & Manuel, A.L. (2020). Early signal from the hippocampus for memory encoding. *Hippocampus*, 30(2), 114–120. <https://doi.org/10.1002/hipo.23137>
- Reyes, A., Holden, H.M., Chang, Y.-H.A., Uttarwar, V.S., Shepard, D.P., DeFord, N.E., DeJesus, S.Y., Kansal, L., Gilbert, P.E., & McDonald, C.R. (2018). Impaired spatial pattern separation performance in temporal lobe epilepsy is associated with visuospatial memory deficits and hippocampal volume loss. *Neuropsychologia*, 111, 209–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.009>
- Richter-Levin, G. (2004). The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory. *The Neuroscientist*, 10(1), 31–39. <https://doi.org/10.1177/1073858403259955>
- Riggs, L., Piscione, J., Laughlin, S., Cunningham, T., Timmons, B.W., Courneya, K.S., Bartels, U., Skocic, J., de Medeiros, C., Liu, F., Persadie, N., Scheinemann, K., Scantlebury, N., Szulc, K.U., Bouffet, E., & Mabbott, D.J. (2017). Exercise training for neural recovery in a restricted sample of pediatric brain tumor survivors: A controlled clinical trial with crossover of training versus no training. *Neuro-Oncology*, 19(3), 440–450. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nw177>
- Ripphagen, J.M., Schmiedek, L., Gronenschild, E.H.B.M., Yassa, M.A., Priovoulos, N., Sack, A.T., Verhey, F.R.J., & Jacobs, H.I.L. (2020). Associations between pattern separation and hippocampal subfield structure and function vary along the lifespan: A 7T imaging study. *Scientific Reports*, 10(1), 7572:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64595-z>
- Rolls, E.T. (2013). The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 74:1–21. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00074>
- Sahay, A., Scobie, K.N., Hill, A.S., O'Carroll, C.M., Kheirbek, M.A., Burghardt, N.S., Fenton, A.A., Dranovsky, A., & Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 472(7344), 466–470. <https://doi.org/10.1038/nature09817>
- Sahay, A., Wilson, D.A., & Hen, R. (2011). Pattern separation: A common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron*, 70(4), 582–588. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.012>
- Schafer, M., & Schiller, D. (2018). Navigating social space. *Neuron*, 100(2), 476–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.006>
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Brüne, M., Juckel, G., Hinrichs, T., Platen, P., Tegenthoff, M., & Schmidt-Wilcke, T. (2014). Sports and brain morphology — A voxel-based morphometry study with endurance athletes and martial artists. *Neuroscience*, 259, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.046>
- Scoville, W.B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20(1), 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Seibert, T.M., Karunamuni, R., Bartsch, H., Kaifi, S., Krishnan, A.P., Dalia, Y., Burkeen, J., Murzin, V., Moiseenko, V., Kuperman, J., White, N.S., Brewer, J.B., Farid, N., McDonald, C.R., & Hattangadi-Gluth, J.A. (2017). Radiation dose-dependent hippocampal atrophy detected with longitudinal volumetric magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 97(2), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.10.035>
- Sherman, S.M., Mumford, J.A., & Schnyer, D.M. (2015). Hippocampal activity mediates the relationship between circadian activity rhythms and memory in older adults. *Neuropsychologia*, 75, 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.020>
- Stahn, A.C., Gunga, H.-C., Kohlberg, E., Gallinat, J., Dinges, D.F., & Kühn, S. (2019). Brain changes in response to long antarctic expeditions. *New England Journal of Medicine*, 381(23), 2273–2275. <https://doi.org/10.1056/nejmc1904905>
- Stahn, A.C., & Kühn, S. (2021). Brains in space: The importance of understanding the impact of long-duration spaceflight on spatial cognition and its neural circuitry. *Cognitive Processing*, 22(S1), 105–114. <https://doi.org/10.1007/s10339-021-01050-5>
- Stark, C.E.L., & Squire, L.R. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory. *The Journal of Neuroscience*, 20(20), 7776–7781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-20-07776.2000>
- Stark, S.M., Kirwan, C.B., & Stark, C.E.L. (2019). Mnemonic similarity task: A tool for assessing hippocampal integrity. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(11), 938–951. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.08.003>
- Stark, S.M., Yassa, M.A., Lacy, J.W., & Stark, C.E.L. (2013). A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 51(12), 2442–2449. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.12.014>
- Stevenson, R.F., Reagh, Z.M., Chun, A.P., Murray, E.A., & Yassa, M.A. (2020). Pattern separation and source memory engage distinct hippocampal and neocortical regions during retrieval. *The Journal of Neuroscience*, 40(4), 843–851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0564-19.2019>
- Stranahan, A.M., Khalil, D., & Gould, E. (2006). Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nature Neuroscience*, 9(4), 526–533. <https://doi.org/10.1038/nn1668>
- Suh, J.H. (2014). Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: A new standard for patients with brain metastases? *Journal of Clinical Oncology*, 32(34), 3789–3791. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4367>

- Tobin, M. K., Musaraca, K., Disouky, A., Shetti, A., Bheri, A., Honer, W. G., Kim, N., Dawe, R. J., Bennett, D. A., Arfanakis, K., & Lazarov, O. (2019). Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients. *Cell Stem Cell*, 24(6), 974–982. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.05.003>
- Toda, T., Parylak, S. L., Linker, S. B., & Gage, F. H. (2019). The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Molecular Psychiatry*, 24(1), 67–87. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0036-2>
- Tolentino, J. C., Pirogovsky, E., Luu, T., Toner, C. K., & Gilbert, P. E. (2012). The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults. *Learning & Memory*, 19, 251–255. <https://doi.org/10.1101/lm.026062.112>
- Treder, M. S., Charest, L., Michelmann, S., Martín-Buro, M. C., Roux, F., Carceller-Benito, F., Ugalde-Canitrot, A., Rollings, D. T., Sawlani, V., Chelvarajah, R., Wimber, M., Hanslmayr, S., & Staresina, B. P. (2021). The hippocampus as the switchboard between perception and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(50), e2114171118:1–10. <https://doi.org/10.1073/pnas.2114171118>
- Treves, A., & Rolls, E. T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, 4(3), 374–391. <https://doi.org/10.1002/hipo.450040319>
- Tronel, S., Belnoue, L., Grosjean, N., Revest, J.-M., Piazza, P.-V., Koehl, M., & Abrous, D. N. (2012). Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus*, 22(2), 292–298. <https://doi.org/10.1002/hipo.20895>
- Tsinzerling, V. A., Sapargaliev, A. D., Vainshenker, Y. I., & Medvedev, S. V. (2013). Problemy neuroplastichnosti i neuroproteksii [Problems of neuroplasticity and neuroprotection]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, (4), 3–12. (In Russian). Retrieved from <https://www.elibrary.ru/rpqegb>
- Velichkovsky, B. M., Krotkova, O. A., Kotov, A. A., Orlov, V. A., Verkhlyutov, V. M., Ushakov, V. L., & Sharaev, M. G. (2018). Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain. *Consciousness and Cognition*, 64, 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.06.004>
- Velichkovsky, B. M., Krotkova, O. A., Sharaev, M. G., & Ushakov, V. L. (2017). In search of the “I”: Neuropsychology of lateralized thinking meets Dynamic Causal Modeling. *Psychology in Russia: State of the Art*, 10(3), 7–27. <https://doi.org/10.11621/pir.2017.0301>
- Vinogradova, O. S. (1975). *Gippokamp i pamyat [Hippocampus and memory]*. Moscow: Nauka. (In Russian).
- Voss, J. L., Bridge, D. J., Cohen, N. J., & Walker, J. A. (2017). A closer look at the hippocampus and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(8), 577–588. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.05.008>
- Wang, D., Huang, Z., Ren, L., Liu, J., Wang, X., Yu, T., Hu, M., Wang, X., Du, J., Ni, D., Zhang, X., Gao, R., Qiao, L., & Wang, Y. (2020). Amygdalar and hippocampal beta rhythm synchrony during human fear memory retrieval. *Acta Neurochirurgica*, 162(10), 2499–2507. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04276-y>
- Weisberg, S. M., Newcombe, N. S., & Chatterjee, A. (2019). Everyday taxi drivers: Do better navigators have larger hippocampi? *Cortex*, 115, 280–293. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.12.024>
- Wojtowicz, J. M., Askew, M. L., & Winocur, G. (2008). The effects of running and of inhibiting adult neurogenesis on learning and memory in rats. *European Journal of Neuroscience*, 27(6), 1494–1502. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06128.x>
- Wong-Goodrich, S. J. E., Pfau, M. L., Flores, C. T., Fraser, J. A., Williams, C. L., & Jones, L. W. (2010). Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation. *Cancer Research*, 70(22), 9329–9338. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1854>
- Woollett, K., Glensman, J., & Maguire, E. A. (2008). Non-spatial expertise and hippocampal gray matter volume in humans. *Hippocampus*, 18(10), 981–984. <https://doi.org/10.1002/hipo.20465>
- Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring “the Knowledge” of London’s layout drives structural brain changes. *Current Biology*, 21(24), 2109–2114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.018>
- Xu, L., Guo, Y., Wang, G., Sun, G., Sun, W., Li, J., Li, X., Wu, J., & Zhang, M. (2022). Inhibition of adult hippocampal neurogenesis plays a role in sevoflurane-induced cognitive impairment in aged mice through brain-derived neurotrophic factor/tyrosine receptor kinase B and neurotrophin-3/tropomyosin receptor kinase C pathways. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 782932:1–16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.782932>
- Yassa, M. A., Lacy, J. W., Stark, S. M., Albert, M. S., Gallagher, M., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus*, 21(9), 968–979. <https://doi.org/10.1002/hipo.20808>
- Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
- Yoon, E. J., Choi, J.-S., Kim, H., Sohn, B. K., Jung, H. Y., Lee, J.-Y., Kim, D.-J., Park, S.-W., & Kim, Y. K. (2017). Altered hippocampal volume and functional connectivity in males with Internet gaming disorder comparing to those with alcohol use disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 5744:1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06057-7>
- Zeidman, P., & Maguire, E. A. (2016). Anterior hippocampus: The anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(3), 173–182. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.24>
- Zeithamova, D., & Bowman, C. R. (2020). Generalization and the hippocampus: More than one story? *Neurobiology of Learning and Memory*, 175, 107317:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107317>
- Zhao, C., Deng, W., & Gage, F. H. (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 132(4), 645–660. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033>
- 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. (2019). Multiplexing of theta and alpha rhythms in the amygdala-hippocampal circuit supports pattern separation of emotional information. *Neuron*, 102(4), 887–898.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.025>
- Züst, M. A., Ruch, S., Wiest, R., & Henke, K. (2019). Implicit vocabulary learning during sleep is bound to slow-wave peaks. *Current Biology*, 29(4), 541–553.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.12.038>