

УДК 612.822.3

ВКЛАД ОКСИТОЦИНА И ДОФАМИНА В ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ КЛАСТЕРОВ В НЕОКОРТЕКСЕ, ОТОБРАЖАЮЩИХ РАЗНОМОДАЛЬНЫЕ СЕНСОРНЫЕ СТИМУЛЫ

© 2024 г. И. Г. Силькис

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117485 Россия

e-mail: isa-silkis@mail.ru

Поступила в редакцию 18.07.2023 г

После доработки 03.10.2023 г

Принята в печать 12.12.2023 г

Унифицированный механизм формирования контрастных отображений разномодальных сенсорных стимулов в активности нейронов неокортекса предложен нами ранее. В основе контрастирования лежит разнонаправленный знак модификации эффективности сильных и слабых возбуждающих входов к шипиковым клеткам стриатума (входной структуры базальных ганглиев) и последующая дофамин-зависимая реорганизации активности в параллельных цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора. Окситоцин и дофамин (через D1 рецепторы) могут улучшить контрастирование этих отображений, способствуя индукции длительной потенциации эффективность возбуждения нейронов коры, таламуса и гиппокампа, иннервирующих шипиковые клетки. Кроме того, окситоцин и дофамин могут улучшать контрастирование, способствуя увеличению отношения сигнал / шум в коре, гиппокампе и стриатуме. Предложен механизм увеличения отношения сигнал / шум, в основе которого лежит разнонаправленный знак длительной модификации эффективности моносинаптического возбуждающего и дисинаптического тормозного входов, одновременно воздействующих на постсинаптический нейрон. Предлагаемые механизмы могут лежать в основе вклада окситоцина и дофамина в улучшение формирования и длительного поддержания активности в нейронных группах со сходными рецептивными полями, образующих колонки в первичной зрительной коре, тонотопическую карту в первичной слуховой коре, соматотопическую карту в соматосенсорной коре и распределенные кластеры в обонятельной пириформной коре. Эти механизмы отличаются от общепринятых механизмов формирования нейронных кластеров в коре со сходными рецептивными полями, базирующихся на афферентном и латеральном возбуждении и торможении, что не позволяет обеспечить специфичность и длительность эффектов. Понимание механизмов участия окситоцина и дофамина в обработке разномодальной сенсорной информации может быть полезным для разработки методов лечения некоторых нарушений социального поведения.

Ключевые слова: отношение сигнал/шум, отображение сенсорного стимула в неокортексе, нейромодуляторы; длительная потенциация и депрессия эффективности возбуждающей и тормозной синаптической передачи

DOI: 10.31857/S0301179824010074

Нейропептид окситоцин, выделяемый нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, играет важную роль в социальных взаимодействиях, модулируя активность нейронов в тех областях мозга, которые важны для запуска и регулирования социального поведения. Поскольку социальное поведение требует восприятия различной сенсорной информации, в последние годы значительное внимание уделяют пониманию механизмов влияния окситоцина на обработку сенсорной информации [34]. На протяжении всей эволюции гомологи окситоцина влияли на восприятие основных сенсорных сигналов, включая обонятельные и вкусовые [16, 62], а также зрительные и слуховые [24, 26, 44, 49]. В ходе

эволюции зрительные и слуховые системы возникли одними из последних [38]. Окситоцин, напрямую воздействуя на активность нейронов в обонятельной пириформной коре, участвует в социальном обучении [21]. Исследования модулирующего влияния окситоцина на обработку разномодальных сенсорных стимулов у разных видов млекопитающих указывают на существование различных механизмов этого влияния (см. [34]). Оно реализуется через рецепторы окситоцина, которые обнаружены как на возбуждающих, так и тормозных нейронах головного мозга. Так, в гиппокампе они располагаются на пирамидных клетках и тормозных интернейронах, содержащих парвальбумин, соматостатин и холецистокинин [91]. За

Сокращения: ДД и ДП – длительная депрессия и потенциация эффективности синаптической передачи соответственно; К – БГ – Т – К – нейронная цепь кора – базальные ганглии – таламус – кора; ОСШ – отношение сигнал/шум; РП – рецептивное поле; ТИ – содержащие парвальбумин ГАМКергические интернейроны с быстрыми спайками.

счет активирующего воздействия на сому и дендриты ГАМКергических интернейронов в поле CA1 гиппокампа, агонист рецепторов окситоцина увеличивал частоту и амплитуду спонтанных тормозных постсинаптических токов через ГАМКа рецепторы практически во всех нейронах этого поля [92]. Показано, что, активируя тормозные интернейроны, окситоцин влияет на баланс между возбуждением и торможением [41, 78]. Вследствие активации тормозных интернейронов в поле CA1, окситоцин уменьшал спонтанный возбуждающий шум, поступающий к пирамидным клеткам, так что в сети увеличивалось отношение возбуждающего сигнала к шуму (ОСШ) [64].

В настоящее время общепринятым является мнение, что афферентное торможение способствует увеличению ОСШ, а латеральное торможение в коре способствует улучшению точности формирования отображений рецептивных полей (РП) в активности нейронов коры. В первичных сенсорных областях коры дисинаптическое афферентное торможение обеспечивается возбуждением содержащих парвальбумин тормозных интернейронов с быстрыми спайками (ТИ) со стороны проекционных ядер таламуса. Латеральное торможение обеспечивается входами к интернейронам из соседних и отдаленных областей коры. Если входной тормозной интернейрон ингибирует другой тормозной интернейрон, проецирующий на основную клетку, наблюдают ее растормаживание [61]. Существенный вклад ТИ в увеличение ОСШ и формирование надежных корковых отображений зрительных стимулов в первичной зрительной коре (поле V1) продемонстрирован в работе [94]. В первичной слуховой коре (поле A1) торможение, обеспечиваемое ТИ, также участвует в формировании РП нейронов, повышении их точности и выраженности [56]. Благодаря наличию торможения расширяется динамический диапазон отображения запахов в первичной обонятельной (пириформной) коре [81]. Современные исследования показали, что вызванное запахом торможение пирамидных клеток пириформной коры грызунов распространено гораздо шире, чем их возбуждение [42]. Предполагается, что благодаря дисинаптическому торможению, основная клетка может перестать отвечать на слабые сигналы [30]. Следует отметить, что общепринятые механизмы увеличения ОСШ, при котором клетка генерирует спайки только при наличии сильного возбуждения, базируются на отношении амплитуд деполяризации и гиперполяризации клетки. Однако эти процессы длятся десятки мс, тогда как принято считать, что в основе обучения и памяти лежат длительные (десятки минут, часы и дни) процессы, такие как длительная потенциация (ДП) и длительная депрессия (ДД) эффективности синаптической передачи.

Фактически ориентационные колонки в поле V1 представляют собой кластеры клеток со сходными классическими РП. Однако обнаружены и кластеры клеток с не классическими экстрарецепторными полями, которые случайным образом распределены во всех слоях коры без обнаруживаемой связи с ориентационными колонками и доминированием глаз [89]. При стимуляции рецепторов внутри классического РП на клетках, не относящихся к ориентационной колонке, наблюдали либо ослабленный, либо усиленный ответ [12, 89]. С учетом этих данных были предложены разные механизмы участия афферентных, латеральных и возвратных взаимодействий в формировании РП нейронов в поле V1 [12]. В первичном слуховом поле A1 также есть вертикальные колонки. Одновременная регистрация активности нейронов в одном и в разных слоях колонки показала, что связи нейронов в одном слое и в разных слоях отличаются, а также различаются параметры РП нейронов из разных слоев [13]. Сходные РП наблюдали у соседних клеток в инфрагранулярном слое (слои V и VI) поля A1 с синхронизированной спайковой активностью [14]. В инфрагранулярный слой, нейроны которого проецируются в таламус и стриатум, поступает информация из вышележащих слоев, включая слой IV, где оканчиваются таламические афференты. Результаты работ [13, 14] свидетельствуют о неоднородности отображений РП в активности пирамидных нейронов поля A1 даже в разных слоях одной колонки, а также о том, что латеральные и вертикальные корково-корковые связи различным образом влияют на РП нейронов.

Важно подчеркнуть, что у ТИ в поле V1 мышей широкая настройка на ориентацию стимула; а у ТИ в поле A1 не очень точная настройка на частоту звукового тона, которая слабо зависит от его интенсивности [56]. Авторы указанной работы полагают, что ТИ поля A1 играют лишь незначительную роль в настройке основных клеток на тон определенной частоты. Широкую частотную настройку ТИ в поле A1 связывают с большим числом синаптических входов к этим ТИ [47]. В поле V1 мыши после открывания глаз ориентационная чувствительность для возбуждения остается постоянной, тогда как ориентационная настройка для торможения расширяется [46].

Мы полагаем, что поскольку число тормозных интернейронов в коре невелико, у них множество афферентных и эфферентных связей, а их РП слабо выражены, а также поскольку в коре имеются клетки, чья активность непосредственно не связана с сенсорными входами и не отражает свойства стимула, маловероятен механизм, в котором только латеральные тормозные и возбуждательные взаимодействия в коре могут обеспечить входо-специ-

фичные эффекты и лежать в основе формирования кластеров пирамидных клеток со сходными РП типа ориентационных колонок Хьбела и Визела в поле V1 или топонотической карты в поле A1. Нами было предположено, что в основе формирования кластеров пирамидных нейронов со сходными РП в разных сенсорных областях коры лежит дофамин-зависимая реорганизация активности в топографически организованных нейронных цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора (К – БГ – Т – К) [4, 7, 10]. При этом корково-корковые и таламокортикальные взаимодействия могут влиять на выраженность и очерченность РП, сформированных благодаря циркуляции активности в цепях К – БГ – Т – К [9].

Целью данной работы являлся анализ возможных механизмов модулирующего влияния окситоцина и дофамина на формирование, очерченность и длительное сохранение отображений сенсорных стимулов в активности нейронных кластеров в коре. Это влияние включает и механизм длительного увеличения ОСШ, базирующийся на длительной модификации эффективности как возбуждательной, так и тормозной синаптической передачи.

ДОФАМИН-ЗАВИСИМАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ АКТИВНОСТИ В ЦЕПЯХ КОРА – БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ – ТАЛАМУС – КОРА КАК ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОННЫХ КЛАСТЕРОВ В КОРЕ, ОТОБРАЖАЮЩИХ РАЗНОМОДАЛЬНЫЕ СЕНСОРНЫЕ СТИМУЛЫ

Унифицированный механизм обработки разно-модальной (зрительной, слуховой и обонятельной) сенсорной информации в нейронных цепях К – БГ – Т – К предложен нами ранее [4, 7, 10]. Обработка информации в этих цепях существенно зависит от выделения дофамина нейронами среднего мозга в ответ на стимул и подкрепление. Дофамин способствует индукции ДП на сильных возбуждательных входах (позволяющих открыть НМДА каналы, через которые в клетку поступает Ca^{2+}) к стрионигральным шипиковым клеткам, которые дают начало прямому растормаживающему пути через базальные ганглии (рис. 1А). Индукции этой ДП способствует активация связанных с Gs белками D1 рецепторов, которые преимущественно располагаются на стрионигральных клетках. Одновременно дофамин способствует индукции ДД на сильных возбуждательных входах к стриопаллидарным шипиковым клеткам, которые дают начало непрямому ингибирующему пути через базальные ганглии (рис. 1А). Индукции этой ДД способствует активация связанных с Gi/0 белками D2 рецепторов, которые преимущественно располагаются на стриопаллидарных клетках. В результате этого, синергично ослабляется ингибирование со стороны выходных ядер базальных

ганглиев тех нейронов таламуса, которые первоначально были сильно активированы сенсорным стимулом (если он являлся для них предпочтительным), так что их активность увеличивается, и они сильнее возбуждают топографически связанные с ними нейроны новой коры (рис. 1А) [73, 74]. С учетом особенностей внутриклеточных процессов в шипиковых клетках, нами было дано обоснование того, что правила модификации сильных и слабых (не позволяющих открыть НМДА каналы) возбуждательных входов к шипиковым клеткам противоположны по знаку [74]. Поэтому дофамин-зависимая реорганизация активности в цепи К – БГ – Т – К должна приводить к ослаблению активности нейронов таламуса и коры, первоначально слабо активированных сенсорным стимулом, если он не являлся для них предпочтительным (рис. 1Б) [74, 75]. Благодаря этим одновременно происходящим процессам при поступлении какого-либо сенсорного стимула в коре усиливается активность одной группы (кластера) нейронов, отображающей поступивший стимул, и ослабляется активность остальных нейронов. По мере накопления циклов циркуляции активности в параллельных цепях К – БГ – Т – К в каждой из областей коры происходит улучшение контрастного нейронного отображения определенного свойства сенсорного стимула, так что он начинает восприниматься более четко на фоне ослабления активности остальных клеток [7, 10, 75]. Мы полагаем, что такой механизм может лежать в основе формирования ориентационных колонок (кластеров клеток) в первичном зрительном поле V1 и топонотической карты в первичном слуховом поле A1 [7]. В указанной работе приведены известные из литературы экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу такого механизма.

В пириформной коре при появлении каждого запаха активируется уникальный ансамбль нейронов, но в отличие от других сенсорных областей коры эти ансамбли рассредоточены и у них прерывистые РП [77]. То, что РП в пириформной коре носят ансамблевый характер и эти ансамбли участвуют в обработке и различении запахов, отмечено в работе [87]. Хотя нейроны пириформной коры, в активности которых отображаются запахи, проецируются и на стрионигральные, и на стриопаллидарные клетки [86], при обучении, ассоциированном с запахом, в обонятельном бугорке (части вентрального стриатума) активировались в основном шипиковые клетки, на которых располагались D1 рецепторы, т. е. стрионигральные [50, 57]. При анализе механизмов обработки слуховой информации [7, 8] нами были учтены данные о том, что нейроны поля A1, реагирующие на простые звуковые тоны, проецируются только на стрионигральные

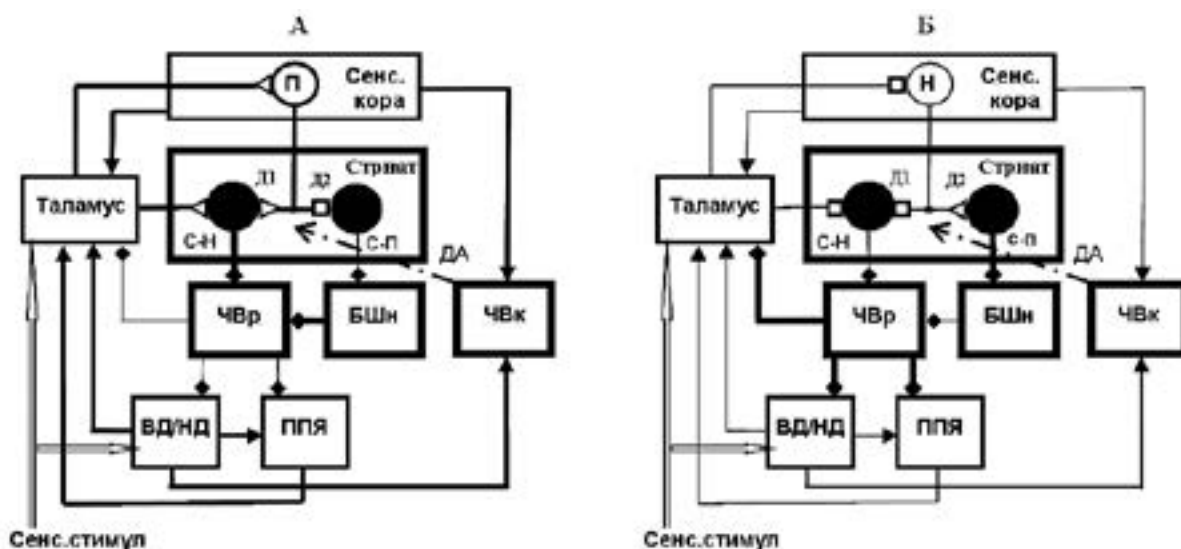


Рис. 1. Упрощенная схема нейронной сети кора – базальные ганглии – таламус – кора, участвующей в обработке сенсорной информации и формировании отображений сенсорных стимулов в активности нейронных кластеров в коре. А – обработка сигналов, являющихся предпочтительными для нейронов коры; Б – обработка сигналов, не являющихся предпочтительными для нейронов коры. П и Н – кластеры пирамидных клеток в коре, сильно и слабо активированных сенсорным стимулом, который являлся для них предпочтительным и не предпочтительным, соответственно. Стриат. – стриатум, Д1 и Д2 – рецепторы дофамина; С-Н и С-П – стрионигральные и стриопаллидарные шипиковые клетки соответственно; ЧВр и ЧВк – ретикулярная и компактная части черного вещества соответственно; БШн – наружная часть бледного шара. ЧВр и БШн содержат проекционные ГАМКергические клетки. ППЯ – педункулопонтинное ядро; ВД и НД – верхнее и нижнее двухолмие соответственно. ДА – дофамин. Сенс. кора – сенсорная кора. Сенс. стимул – сенсорный стимул. Черные кружки – ГАМКергические клетки. Линии, заканчивающиеся черными стрелками и ромбами – возбуждательные и тормозные входы соответственно. Маленькие треугольники и квадраты – потенцированные и депрессированные синаптические входы соответственно. Толстые и тонкие линии – сильные и слабые входы соответственно. Штрихпунктирные линии со светлыми стрелками – дофаминергические входы. Ядра базальных ганглиев очерчены более толстыми линиями, чем другие структуры.

шипиковые клетки, тогда как обработка сложных звуков осуществляется в других слуховых областях коры, нейроны которых иннервируют и стрионигральные, и стриопаллидарные клетки. Не исключено, что прямой растормаживающий путь через базальные ганглии играет особую роль в обработке простых сенсорных стимулов.

К настоящему времени получены экспериментальные свидетельства в пользу предложенного нами механизма функционирования цепей К – БГ – Т – К, принципиально отличающегося от общепринятого механизма функционирования этих цепей, из которого следует, что прохождение сигналов по прямому и не прямому пути через базальные ганглии должно приводить к разнонаправленным поведенческим эффектам. Такое следствие общепринятого механизма не согласуется с данными о том, что стрионигральные и стриопаллидарные клетки разряжаются одновременно при выполнении одного и того же действия [23, 27, 82]. Однако результаты указанных работ согласуются с нашим предположением о синергичном вкладе обоих путей через базальные ганглии, который приводит к совершению одного действия и подавлению остальных. Сравнение различных механизмов функционирования це-

пей К – БГ – Т – К проведено нами в работе [5]. Мы полагаем, что именно предлагаемый нами механизм может лежать в основе формирования хорошо очерченных нейронных кластеров в коре, содержащих клетки со сходными РП. Кроме того, предлагаемый механизм позволяет объяснить динамический характер формирования нейронных кластеров в коре и влияние обучения на параметры РП. Например, из механизма следует, что при увеличении выделения дофамина нейронами вентрального поля покрышки при подкреплении одного звукового тона в поле А1 должно усилиться нейронное отображение только этого тона [9].

Следует отметить, что предположение об участии не только внутрикоровых, но и подкорковых цепей в формировании томотопической карты в первичных слуховых областях коры было выдвинуто также в работе [67]. В процесс восприятия тактильных стимулов также вовлечены не только теменная и лобная области коры, но и подкорковые ядра, причем РП отображаются в активности нейронов этих ядер. Так, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии были обнаружены настроенные на тактильные стимулы ответы шипиковых клеток в скорлупе стриатума и выявлено сходство измене-

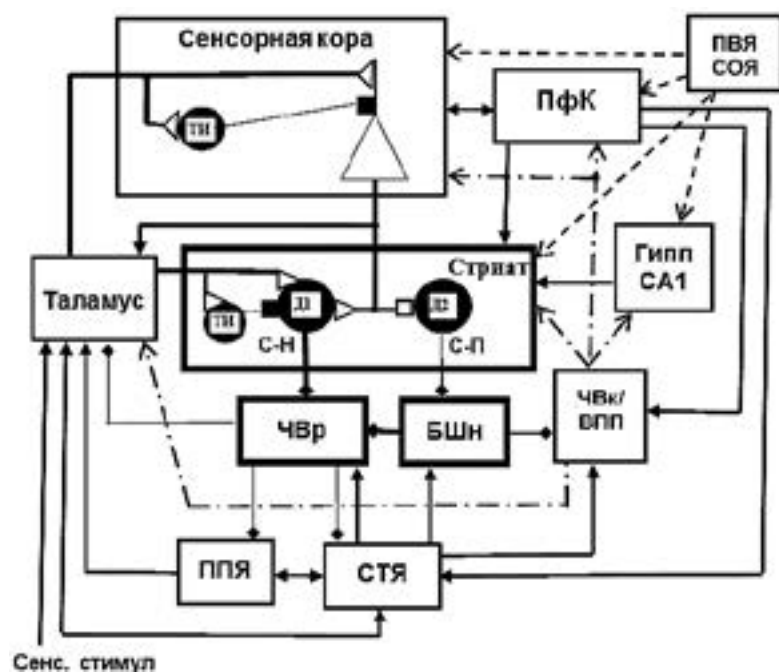


Рис. 2. Упрощенная схема участия окситоцина и дофамина в улучшении формирования отображения сенсорного стимула в активности пирамидной клетки, являющейся частью нейронного кластера в коре. Большой треугольник – пирамидная клетка. ТИ – тормозной интернейрон; Гипп – гиппокамп; ПФК – префронтальная кора; ВПП – вентральное поле покрышки; ПВЯ и СОЯ – паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса; СТЯ – субталамическое ядро. *Линии, заканчивающиеся черными стрелками с обоих концов – двусторонние возбуждающие связи. Пунктирные линии со светлыми стрелками – окситоцинергические входы.* Остальные обозначения как на рис. 1.

ний ширины настройки РП этих клеток и нейронов коры [39]. Нейроны скорлупы стриатума макака, РП которых отображают карту тела, реагировали на прикосновение светового пятна. Однако реакции шипиковых клеток на световые стимулы, которые располагались рядом с их тактильным РП, не были избирательны по отношению к форме или цвету светового стимула [33]. Таким образом, карта РП была организована соматотопически по частям тела, а не ретинотопически, как в большинстве зрительных областей. Примечательно, что в соматосенсорных областях коры имеются бимодальные клетки со свойствами, очень похожими на таковые в скорлупе стриатума [33]. У РП нейронов хвостатого ядра стриатума и ретикулярной части черного вещества (выходного ядра базальных ганглиев) была широкая настройка, а некоторые нейроны являлись мультисенсорными, т. е. реагировали на зрительные, звуковые и тактильные стимулы [59]. При регистрации активности нейронов хвостовой части хвостатого ядра, где располагаются нейроны, реагирующие на зрительные стимулы, не было выявлено ретинотопической карты, хотя обнаружена зависимость реакций шипиковых клеток от пространственного расположения зрительных стимулов [32]. Авторы работы [59] предположили, что значительное число мультисенсорных нейронов в базальных ганглиях, а также особые свойства их сенсорных РП, могут быть связаны с тектальным путем, который служит сенсорной обратной связью для двигательной активности, координируемой при участии базальных ганглиев.

Следует иметь в виду, что цепи К – БГ – Т – К организованы топографически [35, 66] и нейроны стриатума, реагирующие на стимулы разных модаль-

ностей, преимущественно располагаются в разных его частях. Поэтому РП нейронов из разных частей хвостатого ядра и скорлупы стриатума могут отличаться. Что касается мультисенсорного характера реакций шипиковых клеток, не исключено, что в их основе лежит наличие проекций в стриатум от таламических ядер высокого порядка, которые непосредственно не связаны с первичными сенсорными зонами коры, а участвуют во взаимодействиях разных областей коры через таламокортикальные круги. Мы полагаем, что широкая полоса настройки шипиковых клеток не обязательно должна препятствовать формированию в первичных сенсорных областях коры кластеров нейронов с узкой настройкой РП, поскольку только у этих нейронов и топографически связанных с ними таламических клеток первоначально сильные реакции на предпочтительные стимулы. Поэтому торможение именно этих клеток со стороны базальных ганглиев должно быть слабым.

В анализируемую нейронную цепь К – БГ – Т – К нами включены только ГАМКергические клетки выходных ядер базальных ганглиев, от активности которых зависит степень ингибирования таламических клеток. Возбуждение к последним поступает либо от внешних стимулов, либо из корковых и подкорковых структур. В частности, оно может поступать от нейронов педункулопонтинного ядра и субталамического ядра, которое является частью гиперпрямого пути через базальные ганглии (рис. 2). Субталамическое ядро получает моносинаптическое возбуждение от всех частей лобной коры [36] и играет существенную роль в функционировании цепей К – БГ – Т – К [3, 48]. Моносинаптическое возбуждение может поступать в таламус и от глута-

матергических клеток ретикулярной части черного вещества. Наличие глутаматергических нейронов в этой структуре продемонстрировано для моторной цепи, поскольку их проекции обнаружены в вентролатеральном ядре таламуса [43]. У многих глутаматергических клеток ретикулярной части черного вещества, как и у нейронов верхнего двухолмия, узкая настройка на направление стимула [58].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ ОКСИТОЦИНА И ДОФАМИНА В УЛУЧШЕНИИ КОНТРАСТНЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ СЕНСОРНЫХ СТИМУЛОВ В АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ КОРЫ

Из предложенного механизма следует, что, хотя формирование контрастных нейронных отображений сенсорных стимулов в коре происходит благодаря реорганизации активности в цепях К – БГ – Т – К, можно улучшить форму этих отображений за счет усиления активности глутаматергических нейронов, иннервирующих шипиковые клетки (рис. 2). Это усиление может являться, например, результатом индукции ДП на возбудительных входах к нейронам коры, таламуса и гиппокампа, которые проецируются в стриатум [6]. Согласно правилам модуляции [1], индукции ДП может способствовать активация постсинаптических рецепторов, связанных с Gs и Gq/11-белками, в результате которой должна увеличиться активность протеинкиназ, фосфорилирующих АМПА и НМДА рецепторы. На связанные с Gq/11-белками рецепторы воздействуют, в частности, окситоцин и вазопрессин, а дофамин активирует связанные с Gs-белками D1 рецепторы.

Концентрация окситоцина возрастает при появлении сенсорных стимулов, связанных с социальным поведением. Например, при контакте самки с детенышем или при его крике усиливалась активность окситоцинергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, а увеличение концентрации окситоцина наблюдали в первичной соматосенсорной области коры S1 [93] и в первичном слуховом поле A1 [49]. Тоническую активацию окситоцинергических нейронов вызывали различные дистальные звуковые и/или обонятельные сигналы от детенышей [85]. К увеличению выделения дофамина нейронами вентрального поля покрышки может привести обучение с подкреплением.

Потенцирующее действие окситоцина и дофамина на эффективность возбуждения нейронов в разных структурах продемонстрировано экспериментально. В частности, окситоцин способствовал увеличению эффективности возбуждения проекционных клеток обонятельной луковицы [25], которая выполняет роль таламуса в обонятельной цепи; нейронов переднего обонятельного ядра [62], являюще-

гося первичной обонятельной корковой структурой, а также нейронов пириформной, префронтальной и энторинальной областей коры [63]. Активация рецепторов окситоцина, расположенных непосредственно на шипиковых клетках вентрального стриатума, включая обонятельный бугорок, способствовала увеличению эффективности возбуждения этих клеток и частоты их срабатывания [55, 63]. Активация D1 рецепторов способствовала индукции ДП на пирамидных клетках префронтальной коры [20] и поля CA1 гиппокампа [65]. Как уже указывалось, активация D1 рецепторов на стрионигральных клетках также способствует индукции ДП на их возбудительных входах. Следует учитывать тот факт, что плотность D1 рецепторов наибольшая в стриатуме, их меньше в коре, гиппокампе и таламусе [22], т. е. структурах, нейроны которых проецируются в стриатум. Важно также иметь в виду, что в отличие от окситоцина, рецепторы которого связаны только с одним типом G-белков, дофамин может влиять на изменение эффективности возбудительной передачи за счет активации не только D1, но и D2 рецепторов, связанных с Gi/o-белками, воздействие на которые должно способствовать индукции ДД эффективности возбудительных входов [1]. Поскольку оба типа рецепторов дофамина располагаются и на пирамидных клетках, и на ТИ, дофамин может разнообразно влиять на выраженность реакций нейронов коры.

Кроме того, окситоцин и дофамин (через D1 рецепторы) могут усилить ответы нейронов коры и гиппокампа на поступающие сигналы, способствуя увеличению ОСШ. В согласии с унифицированными правилами модуляции [1] показано, что окситоцин облегчает индукцию ДП эффективности возбудительных входов и к основным проекционным клеткам, и к ТИ (рис. 2). При одновременном воздействии нейромодулятора на однотипные рецепторы на основной клетке и на ТИ, обеспечивающем дисинаптическое торможение, результирующий эффект на основной клетке должен зависеть от соотношения интенсивностей ее возбуждения и торможения [2]. Если первоначальное торможение основной клетки относительно слабое, а возбуждение достаточно сильное (например, при поступлении предпочтительного стимула), в ней будет преобладать активность протеинкиназ. При этом одновременно с фосфорилированием АМПА и НМДА рецепторов и индукцией ДП на активированном возбудительном входе будут фосфорилироваться ГАМКа рецепторы, что приведет к индукции ДД на тормозном входе [2] (рис. 2). В результате слабый тормозной вход будет еще слабее ингибировать основную клетку, а возбудительный вход будет оказывать на нее более эффективное действие и вызывать

более сильную реакцию. Если первоначальное возбуждение основной клетки относительно слабое, а торможение достаточно сильное, в основной клетке будет преобладать активность протеинфосфатаз, что приведет к дефосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов и индукции ДД на возбуждающем входе, тогда как одновременное дефосфорилирование ГАМК_A рецепторов будет способствовать индукции ДП на тормозном входе [2]. В результате на фоне дополнительного усиления эффективности торможения слабый возбуждающий вход не сможет довести основную клетку до генерации спайков. Таким образом, при участии модифицируемого торможения основная клетка не будет реагировать на слабые сигналы, которые можно рассматривать как шум, тогда как ее реакции на сильные сигналы будут выражены лучше. Такой характер изменений реакций на поступающие сигналы можно интерпретировать как увеличение ОСШ.

Дофамин также может увеличить ОСШ в префронтальной коре, поскольку за счет активации D₁ рецепторов способствует индукции ДП возбуждения как пирамидных клеток [20], так и ТИ [45]. Показано, что благодаря увеличению ОСШ под действием дофамина в активности нейронов префронтальной коры улучшается кодирование направленности движения стимула [76]. Дофамин может увеличивать ОСШ и в пириформной коре, в которой отображаются свойства запахов, поскольку в этой области коры дофамин через D₁ рецепторы модулирует активность и пирамидных клеток, и ТИ, увеличивая эффективность возбуждения последних [68]. Имеются свидетельства того, что дофамин улучшает ОСШ и в сенсомоторной коре крыс [40].

Увеличение ОСШ может иметь место и непосредственно в стриатуме, где обнаружены ТИ, иннервирующие преимущественно стрионигральные шипиковые клетки [31] (рис. 2). Эти ТИ, как и шипиковые клетки, получают возбуждение из новой коры, гиппокампа и таламуса и поэтому включены в цепь афферентного торможения шипиковых клеток [79]. Кроме того, ТИ стриатума получают дофаминергическую иннервацию и на них, как и на стрионигральных клетках, располагаются D₁ рецепторы. В согласии с правилами модуляции показано, что активация D₁ рецепторов в стриатуме приводит к увеличению возбуждения ТИ с быстрыми спайками [17]. Ранее нами было указано на то, что правила модуляции синаптических входов к шипиковым клеткам аналогичны правилам модуляции для нейронов коры и гиппокампа только в тех случаях, когда сильное возбуждение позволяет открыть НМДА каналы на шипиковой клетке [73]. Поэтому, если возбуждающий вход к стрионигральной клетке первоначально был достаточно сильным, дофамин, активируя D₁ рецеп-

торы, должен способствовать увеличению ОСШ на этой клетке, что усилит ее ингибирующее действие на ГАМК_A рецепторы выходных ядер базальных ганглиев и усилит растормаживание нейронов таламуса. Это должно улучшить формирование контрастных отображений сенсорных стимулов в соответствующих областях коры.

Важно подчеркнуть, что в отличие от известных механизмов, связывающих увеличение ОСШ с деполяризацией и гиперполяризацией клетки, предлагаемый механизм увеличения ОСШ базируется на изменениях внутриклеточных процессов в постсинаптической клетке и длительной модуляции эффективности возбуждающей и тормозной синаптической передачи. Поэтому такой механизм позволяет поддерживать увеличение ОСШ в течение длительного времени.

СОГЛАСОВАННОСТЬ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА ВЛИЯНИЯ ОКСИТОЦИНА И ДОФАМИНА НА УЛУЧШЕНИЕ НЕЙРОННЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ СЕНСОРНЫХ СТИМУЛОВ В КОРЕ С ИЗВЕСТНЫМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ

Из предлагаемого механизма следует, что нейронное отображение стимула в коре может становиться более выраженным при увеличении концентрации окситоцина и/или дофамина как за счет увеличения ОСШ в разных структурах, так и за счет индукции ДП на возбуждающих входах к нейронам, проецирующимся в стриатум. Необходимым условием длительного увеличения ОСШ является участие модифицируемого торможения. Модулирующее влияние окситоцина на активность основных клеток и ТИ в префронтальных областях коры и в пириформной коре показано, например, в работах [54, 60]. Отмечено, что благодаря активации рецепторов окситоцина на ТИ в корковых и подкорковых структурах, ОСШ увеличивается в разных частях нейронной сети [30]. Показано, что за счет увеличения ОСШ окситоцин и дофамин влияли на настройку нейронов на стимул и улучшали нейронные отображения стимулов в гиппокампе и префронтальной коре [70, 76]. Нейропептид вазопрессин, рецепторы которого связаны с Gq/11-белками и располагаются как на пирамидных клетках, так и на ТИ поля CA1 гиппокампа, также способствовал улучшению ОСШ и тонкой настройке реакций пирамидных клеток [70]. К такому же эффекту в поле CA1 приводил окситоцин [64]. Авторы указанной работы предположили, что окситоцин влияет на функционирование гиппокампа главным образом за счет модуляции активности ТИ. С точки зрения предлагаемого механизма, на функционирование гиппокампа влияет модулирующее действие окситоцина на активность и ТИ, и пирамидных клеток.

С предлагаемым механизмом согласуются экспериментальные свидетельства влияния дофамина на пластичность РП нейронов в поле А1 [83] и тот факт, что антагонисты рецепторов дофамина препятствовали такому влиянию [15]. Как уже указывалось, дофамин выделяется нейронами вентрального поля покрышки при обучении. В пользу важности дофаминергического входа из вентрального поля покрышки свидетельствуют данные о том, что стимуляция этой структуры одновременно с предъявлением тона одной частоты приводила к увеличению избирательности нейронов поля А1 к подкрепляемому тону и подавлению нейронных отображений тонов близкой частоты [15]. В работе [28] также показано, что при выполнении задачи на различение тонов, ответы нейронов поля А1 на тон подкрепляемой целевой частоты усиливались, тогда как ответы на тон опорной частоты подавлялись [28]. По мере обучения наблюдали не только возрастающее сжатие РП нейронов в поле А1, но и увеличение активности в хвостатом ядре стриатума и в бледном шаре (т. е. во входном и выходном ядрах базальных ганглиев) [80]. Результаты указанной работы свидетельствуют также об участии сенсорных областей базальных ганглиев в формировании РП корковых нейронов.

Влияние обучения на пластичность РП в поле А1 продемонстрировано и на человеке [69], и на животных [28]. С помощью магнитно-резонансной томографии у испытуемых, решающих задачу на различение подкрепляемого тона определенной частоты, изменения РП нейронов были обнаружены в поле А1 в левом полушарии только у тех участников, которые обучились ассоциировать тон с подкреплением [69]. Авторы указанной работы полагают, что для изменения РП важен дофаминергический вход в слуховую кору. Однако с точки зрения предлагаемого механизма существенный вклад в формирование РП нейронов коры вносит выделение дофамина не только в коре, но и в ассоциативной части стриатума, а также в вентральном стриатуме (прилежащем ядре), включающем обонятельный бугорок, т. е. в структурах, где плотность рецепторов дофамина самая высокая в ЦНС. Показано, что реакции нейронов в прилежащем ядре на тоны, которые подкрепляли, и на тоны, которые не подкрепляли, различались [69]. Эти данные согласуются с предлагаемым механизмом, из которого следует, что нейроны стриатума должны по-разному функционировать при наличии подкрепления (когда уровень дофамина высокий) и в отсутствие подкрепления (когда концентрация дофамина является фоновой).

Влияние окситоцина на формирование РП нейронов наблюдали в разных областях коры. Например, в первичном соматосенсорном поле S1 изменения отображений конечностей и пластичность

РП нейронов зависели и от входных сигналов, и от увеличения выделения окситоцина [71, 85, 88]. Введение окситоцина в пириформную кору улучшало восприятие обонятельной информации, играющей важную роль в социальном поведении [21]. В первичном слуховом поле А1 мышей звук, издаваемый детенышами, приводил к появлению кластеров нейронов либо с возбуждательными, либо с тормозными реакциями [49]. Окситоцин увеличивал ответы нейронов на издаваемый детенышами звук в левой части поля А1 мышей, где преимущественно располагаются рецепторы окситоцина [49]. Не исключено, что такое расположение рецепторов окситоцина лежит в основе латерализации обработки звуков в коре. Примечательно, что аналогичную латерализацию с увеличением активности в поле А1 левого полушария наблюдали и у человека [69]. Показано, что сочетание звука с окситоцином усиливает ответы нейронов за счет сдвига баланса между возбуждением и торможением [49]. Эти данные косвенно свидетельствуют в пользу предлагаемого механизма, согласно которому сдвиг баланса возбуждения и торможения под действием окситоцина может увеличить ОСШ, что, в свою очередь, облегчит образование кластеров нейронов с разными реакциями. Приведенные результаты экспериментальных исследований влияния окситоцина указывают на сходное функционирование нейронных сетей, включающих базальные ганглии, у животных и человека. Это сходство представляется естественным, поскольку, как отмечено в предшествующей работе [10], функциональные характеристики базальных ганглиев сохранились неизменными у позвоночных, находящихся на разных стадиях эволюции, начиная с миноги.

Из предлагаемого механизма следует, что при воздействии нейромодулятора только на нейроны коры (пирамидные клетки и ТИ) должна измениться амплитуда их ответов, но не характеристики РП, формирование которых осуществляется благодаря дофамин-зависимым перестройкам активности в цепях К – БГ – Т – К. Действительно, введение в сенсомоторную кору (а не в БГ) антагонистов D1 и D2 рецепторов приводило к изменениям амплитуды вызванных ответов корковых нейронов, тогда как их РП не изменялись [40]. Согласно предлагаемому механизму, не только окситоцин, но и другие нейромодуляторы, рецепторы которых связаны с Gq/11- или Gs-белками, могут облегчить формирование нейронных отображений стимулов в коре и способствовать лучшей очерченности их РП. С этим следствием согласуются данные о том, что микроионофоретическое введение в первичное зрительное поле V1 кошки вещества Р (оно относится к тахикининам, рецепторы которых связаны с Gq/11-белками) влияло только на изменение ак-

тивности нейронов (увеличение или уменьшение), но не на их ориентационные или дирекционные РП [11]. Снижение активности могло быть связано с активацией ТИ. То, что вещество Р активирует ГАМК-Кергические интернейроны, приводя к гиперполяризации пирамидных клеток, показано на срезах энторинальной коры крыс [51]. Введение в поле V1 кошки холецистокинина 26-33 (его рецепторы также связаны с Gq/11-белками) потенцировало реакции клеток на зрительные стимулы и уменьшало их ингибирование, вызванное ГАМК [37]. Важно подчеркнуть, что этот пептид не влиял на ориентационную чувствительность нейронов [37], т. е. не влиял на сформированные РП.

Из предложенного механизма обработки сенсорной информации следует, что произвольное внимание к определенному свойству стимула должно способствовать лучшей очерченности его нейронного отображения, поскольку активация префронтальной коры, инициирующая произвольное внимание, может приводить к увеличению выделения дофамина нейронами вентрального поля покрышки [8]. Кроме того, за счет нисходящих корково-корковых влияний может увеличиться активность тех нейронов в первичной сенсорной области коры, для которых это свойство стимула являлось предпочтительным [8]. Действительно, на хорьках в свободном поведении показано улучшение очерченности РП нейронов, реагирующих на тон целевой частоты, на который было обращено внимание [29]. В ряде случаев такое улучшение сохранялось в течение нескольких часов после прекращения выполнения задачи. С нашей точки зрения, в основе длительности эффекта лежит длительная модификация эффективности синаптической передачи.

В работе [18] было проведено математическое моделирование влияния сенсорного шума на разделительные характеристики РП. Был учтен тот факт, что дисперсия шума, обычно наблюдаемого в сенсорных системах, сопоставима со средним сигналом. Из результатов этого моделирования следует, что любое изменение связанного со стимулом контекста влияет на то, какие входы подавляются, и приводит к динамическим изменениям формы РП нейронов [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен механизм улучшения контрастных отображений физических свойств разномодальных сенсорных стимулов в активности кластеров нейронов в соответствующих областях новой коры. Формирование отображения является следствием разнонаправленного знака модифицирующего действия дофамина на эффективность сильных и слабых кортико-стриатных входов и последующей реорганизации активности в топографически организованных

цепях К – БГ – Т – К. Дополнительное усиление активности проецирующихся в стриатум нейронов коры, гиппокампа и таламуса может способствовать улучшению контрастных отображений сенсорных стимулов и очерченности формы РП нейронов в коре. В основе дополнительного усиления активности нейронов коры, гиппокампа и таламуса может лежать индукция ДП на их возбудительных входах, а также увеличение ОСШ. Индукции ДП эффективности возбуждения как нейронов указанных структур, так и непосредственно стрионигральных шипиковых клеток, могут способствовать окситоцин и дофамин (через D1 рецепторы). Предложен механизм длительного увеличения ОСШ, который базируется на изменениях внутриклеточных процессов в постсинаптических клетках при действии окситоцина и дофамина на связанные с Gq/11 и Gs белками рецепторы, расположенные как на основных проекционных клетках, так и на иннервирующих их ТИ. Эти изменения способствуют потенциации реакций основных клеток на предпочтительные стимулы и депрессии или отсутствию реакций на остальные стимулы. Предложенный механизм формирования и длительного сохранения в первичных сенсорных областях коры кластеров нейронов со сходными РП является однотипным для обработки зрительных, звуковых, обонятельных и тактильных стимулов. Следствия этого механизма согласуются с известными экспериментальными данными. Он отличается от общепринятых механизмов формирования кластеров корковых нейронов со сходными РП, базирующихся на афферентном и латеральном торможении, что не позволяет объяснить специфичности и длительности эффектов.

Следует отметить, что нарушения обработки сенсорных стимулов характерны для некоторых психических расстройств человека [19, 52, 53]. Полагают, что определенный вклад в патофизиологию заболеваний, связанных с нарушениями нормального социального поведения, может вносить дефицит окситоцина, вызванный ослаблением сенсорных входов к окситоцинергическим клеткам. Поэтому не исключают, что для лечения социального дефицита можно использовать фармакологическую или физическую сенсорную стимуляцию эндогенной системы окситоцина [52, 84, 90]. Среди нейробиологических факторов аутистического поведения называют, в частности, дисфункцию ГАМКергических интернейронов, вызванную изменением функционирования системы окситоцина [72]. Понимание механизмов влияния окситоцина и дофамина на обработку разномодальной сенсорной информации, чему посвящена настоящая работа, может быть полезным для разработки новых методов лечения нарушений социального поведения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Силькис И.Г. Унифицированный постсинаптический механизм влияния различных нейромодуляторов на модификацию возбуждательных и тормозных входов к нейронам гиппокампа (Гипотеза) // Успехи физиол. наук. 2002а. Т. 33. № 1. С. 40.
2. Силькис И.Г. Возможный механизм влияния нейромодуляторов и модифицируемого торможения на длительную потенциацию и депрессию возбуждательных входов к основным нейронам гиппокампа // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2002б. Т. 52. № 4. С. 392.
3. Силькис И.Г. Возможные механизмы участия субталамического ядра и связанных с ним структур в двигательных нарушениях, вызванных дефицитом дофамина // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 2. С. 66.
4. Силькис И.Г. Роль дофамин-зависимых перестроек активности в цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора в зрительном внимании (гипотетический механизм) // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 4. С. 21.
5. Силькис И.Г. Механизмы влияния дофамина на функционирование базальных ганглиев и выбор движения (сопоставление моделей) // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 4. С. 305. <https://doi.org/10.7868/S1027813313030138>
6. Силькис И.Г. Механизмы взаимозависимого влияния префронтальной коры, гиппокампа и миндалина на функционирование базальных ганглиев и выбор поведения // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64. № 1. С. 82. <https://doi.org/10.7868/S0044467714010110>
7. Силькис И.Г. О роли базальных ганглиев в формировании рецептивных полей нейронов первичной слуховой коры и механизмы их пластичности // Успехи физиол. наук. 2015а. Т. 46. № 3. С. 60.
8. Силькис И.Г. О роли базальных ганглиев в обработке сложных звуковых стимулов и слуховом внимании // Успехи физиол. наук. 2015б. Т. 46. № 3. Р. 76.
9. Силькис И.Г. Роль базальных ганглиев, внимания и эмоций в перестройках рецептивных полей нейронов первичной слуховой коры и выборе движения при обучении (гипотетический механизм) // Журн. высш. нерв. деят. 2019. Т. 69. № 6. С. 657. <https://doi.org/10.1134/S004446771906011X>
10. Силькис И.Г. О сходстве механизмов обработки обонятельной, слуховой и зрительной информации в ЦНС (гипотеза) // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1, С. 35. <https://doi.org/10.31857/S1027813323010193>
11. Albus K., Chao H.H., Hicks T.P. Tachykinins preferentially excite certain complex cells in the infragranular layers of feline striate cortex // Brain Res. 1992. V. 587. № 2. P. 353. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91019-b](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91019-b).
12. Angelucci A., Bressloff P.C. Contribution of feedforward, lateral and feedback connections to the classical receptive field center and extra-classical receptive field surround of primate V1 neurons // Prog. Brain Res. 2006. V. 154. P. 93. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)54005-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)54005-1).
13. Atencio C.A., Schreiner C.E. Columnar connectivity and laminar processing in cat primary auditory cortex // PLoS One. 2010. V. 5. № 3. P. e9521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009521>
14. Atencio C.A., Schreiner C.E. Functional congruity in local auditory cortical microcircuits // Neuroscience. 2016. V. 316. P. 402. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.057>
15. Bao S., Chan V.T., Merzenich M.M. Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons // Nature. 2001. V. 412. № 6842. P. 79. <https://doi.org/10.1038/35083586>
16. Beets I., Temmerman L., Janssen T., Schoofs L. Ancient neuromodulation by vasopressin/oxytocin-related peptides // Worm. 2013. V. 2. № 2. P. e24246. <https://doi.org/10.4161/worm.24246>
17. Bracci E., Centonze D., Bernardi G., Calabresi P. Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum // J. Neurophysiol. 2002. V. 87. № 4. P. 2190. <https://doi.org/10.1152/jn.00754.2001>
18. Chalk M., Masset P., Deneve S., Gutkin B. Sensory noise predicts divisive reshaping of receptive fields // PLoS Comput. Biol. 2017. V. 13. № 6. P. e1005582. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005582>
19. Chang Y.S., Owen J.P., Desai S.S., Hill S.S., Arnett A.B., Harris J., Marco E.J., Mukherjee P. Autism and sensory processing disorders: Shared white matter disruption in sensory pathways but divergent connectivity in social-emotional pathways // PLoS ONE. 2014. V. 9. № 7. P. e103038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103038>
20. Chen L., Bohanick J.D., Nishihara M., Seamans J.K., Yang C.R. Dopamine D1/5 receptor-mediated long-term potentiation of intrinsic excitability in rat prefrontal cortical neurons: Ca²⁺-dependent intracellular signaling // J. Neurophysiol. 2007. V. 97. № 3. P. 2448. <https://doi.org/10.1152/jn.00317.2006>
21. Choe H.K., Reed M.D., Benavidez N., Montgomery D., Soares N., Yim Y.S., Choi G.B. Oxytocin mediates entrainment of sensory stimuli to social cues of opposing valence // Neuron. 2015. V. 87. № 1. P. 152. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.022>
22. Choi W.S., Machida C.A., Ronnekleiv O.K. Distribution of dopamine D1, D2, and D5 receptor mRNAs in the monkey brain: ribonuclease protection assay analysis // Mol. Brain Res. 1995. V. 31. № 1-2. P. 86. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00038-t](https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00038-t)
23. Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M.D., Vogel S.S.,

- Lovinger D.M., Costa R.M.* Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation // *Nature*. 2013. V. 494. № 7436. P. 238. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
24. *Domes G., Sibold M., Schulze L., Lischke A., Herpertz S.C., Heinrichs M.* Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 8. P. 1747. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002565>
25. *Fang L.Y., Quan R.D., Kaba H.* Oxytocin facilitates the induction of long-term potentiation in the accessory olfactory bulb // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 438. № 2. P.133. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.070>
26. *Freeman S.M., Young L.J.* Comparative perspectives on oxytocin and vasopressin receptor research in rodents and primates: translational implications // *J. Neuroendocrinol.* 2016. V. 28. № 4. P. 10.1111/jne.12382. <https://doi.org/10.1111/jne.12382>
27. *Friend D.M., Kravitz A.V.* Working together: basal ganglia pathways in action selection // *Trends Neurosci.* 2014. V. 37. № 6. P. 301. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.04.004>
28. *Fritz J., Elhilali M., Shamma S.* Active listening: task-dependent plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex // *Hear. Res.* 2005. V. 206. № 1-2. P. 159. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.01.015>
29. *Fritz J., Shamma S., Elhilali M., Klein D.* Rapid task-related plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. № 11. P. 1216. <https://doi.org/10.1038/nn1141>
30. *Froemke R.C., Young L.J.* Oxytocin, neural plasticity, and social behavior // *Annu. Rev. Neurosci.* 2021. V. 44. P. 359. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-102320-102847>
31. *Gittis A.H., Nelson A.B., Thwin M.T., Palop J.J., Kreitzer A.C.* Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 6. P. 2223. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4870-09.2010>
32. *Gombkőto P., Rokszi A., Berényi A., Braunitzer G., Utassy G., Benedek G., Nagy A.* Neuronal code of spatial visual information in the caudate nucleus // *Neuroscience.* 2011. V. 182. P. 225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.048>
33. *Graziano M.S., Gross C.G.* A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields // *Exp. Brain Res.* 1993. V. 97. № 1. P. 96. <https://doi.org/10.1007/BF00228820>
34. *Grinevich V., Stoop R.* Interplay between oxytocin and sensory systems in the orchestration of socio-emotional behaviors // *Neuron.* 2018. V. 99. № 5. P. 887. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.016>
35. *Haber S.N.* Corticostriatal circuitry // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2016. V. 18. № 1. P. 7. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber>
36. *Haynes W.I., Haber S.N.* The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 11. P. 4804. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
37. *Hicks T.P., Albus K., Kaneko T., Baumfalk U.* Examination of the effects of cholecystokinin 26-33 and neuropeptide Y on responses of visual cortical neurons of the cat // *Neuroscience.* 1993. V. 52. № 2. P. 263. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90155-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90155-9)
38. *Hodos W., Butler A.B.* Evolution of sensory pathways in vertebrates // *Brain Behav. Evol.* 1997. V. 50. № 4. P. 189. <https://doi.org/10.1159/000113333>
39. *Hofstetter S., Dumoulin S.O.* Tuned neural responses to haptic numerosity in the putamen // *Neuroimage.* 2021. V. 238. P. 118178. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118178>
40. *Hosp J.A., Hertler B., Atiemo C.O., Luft A.R.* Dopaminergic modulation of receptive fields in rat sensorimotor cortex // *Neuroimage.* 2011. V. 54. № 1. P. 154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.029>
41. *Huber D., Veinante P., Stoop R.* Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala // *Science.* 2005. V. 308. № 5719. P. 245. <https://doi.org/10.1126/science.1105636>
42. *Isaacson J.S.* Odor representations in mammalian cortical circuits // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. V. 20. № 3. P. 328. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.004>
43. *Kha H.T., Finkelstein D.I., Tomas D., Drago J., Pow D.V., Horne M.K.* Projections from the substantia nigra pars reticulata to the motor thalamus of the rat: single axon reconstructions and immunohistochemical study // *J. Comp. Neurol.* 2001. V. 440. № 1. P. 20. <https://doi.org/10.1002/cne.1367>
44. *Kirsch P., Esslinger C., Chen Q., Mier D., Lis S., Siddhanti S., Gruppe H., Mattay V.S., Gallhofer B., Meyer-Lindenberg A.* Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 49. P. 11489. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005>
45. *Kröner S., Krimer L.S., Lewis D.A., Barrionuevo G.* Dopamine increases inhibition in the monkey dorsolateral prefrontal cortex through cell type-specific modulation of interneurons // *Cereb. Cortex.* 2007. V. 17. № 5. P. 1020. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl012>
46. *Li Y.T., Ma W.P., Pan C.J., Zhang L.I., Tao H.W.*

- Broadening of cortical inhibition mediates developmental sharpening of orientation selectivity // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 12. P. 3981. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5514-11.2012>
47. Li L.Y., Xiong X.R., Ibrahim L.A., Yuan W., Tao H.W., Zhang L.I. Differential receptive field properties of parvalbumin and somatostatin inhibitory neurons in mouse auditory cortex // *Cereb. Cortex.* 2015. V. 25. № 7. P. 782. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht417>
 48. Lintas A., Silkis I. G., Albéri L., Villa A.E.P. Dopamine deficiency increases synchronized activity in the rat subthalamic nucleus // *Brain Res.* 2012. V. 1434. P. 142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.005>
 49. Marlin B.J., Mitre M., D'amour J.A., Chao M.V., Froemke R.C. Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition // *Nature.* 2015. V. 520. № 7548. P. 499. <https://doi.org/10.1038/nature14402>
 50. Martiros N., Kapoor V., Kim S.E., Murthy V.N. Distinct representation of cue-outcome association by D1 and D2 neurons in the ventral striatum's olfactory tubercle // *Elife.* 2022. V. 11. P. e75463. <https://doi.org/10.7554/eLife.75463>
 51. Maubach K.A., Cody C., Jones R.S. Tachykinins may modify spontaneous epileptiform activity in the rat entorhinal cortex in vitro by activating GABAergic inhibition // *Neuroscience.* 1998. V. 83. № 4. P. 1047. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00469-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00469-7)
 52. Meyer-Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 12. № 9. P. 524. <https://doi.org/10.1038/nrn3044>
 53. Miller L.J., Nielsen D.M., Schoen S.A., Brett-Green B.A. Perspectives on sensory processing disorder: a call for translational research // *Front. Integr. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 22. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.022.2009>
 54. Mitre M., Marlin B.J., Schiavo J.K., Morina E., Norden S.E., Hackett T.A., Aoki C.J., Chao M.V., Froemke R.C. A distributed network for social cognition enriched for oxytocin receptors // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 8. P. 2517. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2409-15.2016>
 55. Moaddab M., Hyland B.I., Brown C.H. Oxytocin excites nucleus accumbens shell neurons in vivo // *Mol. Cell Neurosci.* 2015. V. 68. P. 323. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.08.013>
 56. Moore A.K., Wehr M. Parvalbumin-expressing inhibitory interneurons in auditory cortex are well-tuned for frequency // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 34. P. 13713. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0663-13.2013>
 57. Murata K., Kanno M., Ieki N., Mori K., Yamaguchi M. Mapping of learned odor-induced motivated behaviors in the mouse olfactory tubercle // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 29. P. 10581. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0073-15.2015>
 58. Nagy A., Eördegh G., Norita M., Benedek G. Visual receptive field properties of excitatory neurons in the substantia nigra // *Neuroscience.* 2005. V. 130. № 2. P. 513. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.052>
 59. Nagy A., Paróczy Z., Norita M., Benedek G. Multisensory responses and receptive field properties of neurons in the substantia nigra and in the caudate nucleus // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 22. № 2. P. 419. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04211.x>
 60. Nakajima M., Görlich A., Heintz N. Oxytocin modulates female sociosexual behavior through a specific class of prefrontal cortical interneurons // *Cell.* 2014. V. 159. № 2. P. 295. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.020>
 61. Naskar S., Qi J., Pereira F., Gerfen C.R., Lee S. Cell-type-specific recruitment of GABAergic interneurons in the primary somatosensory cortex by long-range inputs // *Cell Rep.* 2021. V. 34. № 8. P. 108774. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108774>
 62. Oetl L.L., Ravi N., Schneider M., Scheller M.F., Schneider P., Mitre M. et al. Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing // *Neuron.* 2016. V. 90. № 3. P. 609. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
 63. Oetl L.L., Kelsch W. Oxytocin and olfaction // *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2018. V. 35. P. 55. https://doi.org/10.1007/7854_2017_8
 64. Owen S.F., Tuncdemir S.N., Bader P.L., Tirko N.N., Fishell G., Tsien R.W. Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons // *Nature.* 2013. V. 500. № 7463. P. 458. <https://doi.org/10.1038/nature12330>
 65. Papaleonidopoulos V., Kouvaros S., Papatheodoropoulos C. Effects of endogenous and exogenous D1/D5 dopamine receptor activation on LTP in ventral and dorsal CA1 hippocampal synapses // *Synapse.* 2018. V. 72. № 8. P. e22033. <https://doi.org/10.1002/syn>
 66. Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop // *Brain Res. Rev.* 1995. V. 20. № 1. P. 91. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-c](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-c)
 67. Pienkowski M., Harrison R.V. Tone frequency maps and receptive fields in the developing chinchilla auditory cortex // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 1. P. 454. <https://doi.org/10.1152/jn.00569.2004>
 68. Potts Y., Bekkers J.M. Dopamine increases the intrinsic excitability of parvalbumin-expressing fast-spiking cells in the piriform cortex // *Front.*

- Cell Neurosci. 2022. V. 16. P. 919092. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.919092>
69. *Puschmann S., Brechmann A., Thiel C.M.* Learning-dependent plasticity in human auditory cortex during appetitive operant conditioning // *Hum. Brain Mapp.* 2013. V. 34. № 11. P. 2841. <https://doi.org/10.1002/hbm.22107>
 70. *Ramanathan G., Cilz N.I., Kurada L., Hu B., Wang X., Lei S.* Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors // *Neuropharmacology.* 2012. V. 63. № 7. P. 1218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.043>
 71. *Rossette C., Zennou-Azogui Y., Xerri C.* Nursing-induced somatosensory cortex plasticity: temporally decoupled changes in neuronal receptive field properties are accompanied by modifications in activity-dependent protein expression // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 10667. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3253-06.2006>
 72. *Ruggieri V.* Autism. Neurobiological aspects // *Medicina (B Aires).* 2022. V. 82. Suppl. 3. P. 57
 73. *Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. I. Modification rules for excitatory and inhibitory synapses in the striatum // *Biosystems.* 2000. V. 57. № 3. P. 187. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00134-9](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00134-9).
 74. *Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia // *Biosystems.* 2001. V. 59. № 1. P. 7. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0)
 75. *Silkis I.* A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing // *Biosystems.* 2007. V. 89. № 1–3. P. 227. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
 76. *Stalter M., Westendorff S., Nieder A.* Dopamine gates visual signals in monkey prefrontal cortex neurons // *Cell Rep.* 2020. V. 30. № 1. P. 164.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.082>
 77. *Stettler D.D., Axel R.* Representations of odor in the piriform cortex // *Neuron.* 2009. V. 63. № 6. P. 854. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.005>
 78. *Stoop R., Hegoburu C., van den Burg E.* New opportunities in vasopressin and oxytocin research: a perspective from the amygdala // *Annu. Rev. Neurosci.* 2015. V. 38. P. 369. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033904>
 79. *Szydłowski S.N., Pollak Dorocic I., Planert H., Carlén M., Meletis K., Silberberg G.* Target selectivity of feedforward inhibition by striatal fast-spiking interneurons // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 4. P. 1678. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3572-12.2013>
 80. *Takahashi H., Funamizu A., Mitsumori Y., Kose H., Kanzaki R.* Progressive plasticity of auditory cortex during appetitive operant conditioning // *Biosystems.* 2010. V. 101. № 1. P. 37. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.04.003>
 81. *Tantirigama M.L., Huang H.H., Bekkers J.M.* Spontaneous activity in the piriform cortex extends the dynamic range of cortical odor coding // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 9. P. 2407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620939114>
 82. *Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M.* Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution // *Cell.* 2016. V. 166. № 3. P. 703. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
 83. *Thiel C.M.* Pharmacological modulation of learning-induced plasticity in human auditory cortex // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2007. V. 25. № 3–4. P. 435.
 84. *Uvnas-Moberg K., Handlin L., Petersson M.* Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation // *Front. Psychol.* 2015. V. 5. P. 1529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01529>
 85. *Valtcheva S., Froemke R.C.* Neuromodulation of maternal circuits by oxytocin // *Cell Tissue Res.* 2019. V. 375. № 1. P. 57. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2883-1>
 86. *White K.A., Zhang Y.F., Zhang Z., Bhattarai J.P., Moberly A.H., In 't Zandt E.E. et al.* Glutamatergic neurons in the piriform cortex influence the activity of d1- and d2-type receptor-expressing olfactory tubercle neurons // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. №48. P. 9546. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1444-19.2019>
 87. *Wilson D.A.* Receptive fields in the rat piriform cortex // *Chem. Senses.* 2001. V. 26. №5. P. 577. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.577>
 88. *Xerri C., Stern J.M., Merzenich M.M.* Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. № 3. Pt. 2. P. 1710. <https://doi.org/10.1038/nn1800>
 89. *Yao H., Li C.Y.* Clustered organization of neurons with similar extra-receptive field properties in the primary visual cortex // *Neuron.* 2002. V. 35. № 3. P. 547. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00782-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00782-1)
 90. *Young L.J., Barrett C.E.* Neuroscience. Can oxytocin treat autism? // *Science.* 2015. V. 347. № 6224. P. 825. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8120>
 91. *Young W.S., Song J.* Characterization of oxytocin receptor expression within various neuronal populations of the mouse dorsal hippocampus // *Front. Mol. Neurosci.* 2020. V. 13. P. 40. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00040>
 92. *Zaninetti M., Raggenbass M.* Oxytocin receptor agonists enhance inhibitory synaptic transmission

- in the rat hippocampus by activating interneurons in stratum pyramidale // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. № 11. P. 3975–3984. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00290.x>
93. *Zheng J.-J., Li S.-J., Zhang X.-D., Miao W.-Y., Zhang D., Yao H., Yu X.* Oxytocin mediates early experience-dependent cross-modal plasticity in the sensory cortices // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. № 3. P. 391. <https://doi.org/10.1038/nn.3634>
94. *Zhu Y., Qiao W., Liu K., Zhong H., Yao H.* Control of response reliability by parvalbumin-expressing interneurons in visual cortex // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6802. <https://doi.org/10.1038/ncomms7802>

Contribution of Oxytocin and Dopamine to The Formation of Neural Clusters in The Neocortex Representing Multimodal Sensory Stimuli

I. G. Silkis

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117485 Russia
e-mail: isa-silkis@mail.ru

Abstract – We have previously proposed a unified mechanism for the formation of contrasted representations of multimodal sensory stimuli in the activity of neocortical neurons. Contrasting is based on the opposite sign of modification of the efficacy of strong and weak excitatory inputs to the spiny cells of the striatum (the input structure of the basal ganglia) and the subsequent dopamine-dependent activity reorganizations in parallel cortico – basal ganglia – thalamocortical loops. Oxytocin and dopamine (through D1 receptors) can improve the contrast of these representations, contributing to the induction of LTP of the efficacy of excitation of cortical, thalamic, and hippocampal neurons innervating spiny cells. In addition, oxytocin and dopamine can improve contrasting enhancement by increasing the signal-to-noise ratio in the neocortex, hippocampus, and striatum. A proposed mechanism for increasing the signal-to-noise ratio is based on the opposite sign of a long-term modification of the efficacy of monosynaptic excitatory and disinaptic inhibitory inputs, simultaneously affecting the postsynaptic neuron. The proposed mechanisms may underlie the contribution of oxytocin and dopamine to improving the formation and long-term maintenance of activity in neuronal groups with similar receptive fields that form columns in the primary visual cortex, a tonotopic map in the primary auditory cortex, a somatotopic map in the sensorimotor cortex, and distributed clusters in the olfactory piriform cortex. These mechanisms differ from the commonly accepted mechanisms of the formation of neuronal clusters in the neocortex with similar RPs, that are based on afferent and lateral excitation and inhibition, which does not allow providing the specificity and duration of effects. Understanding the mechanisms of involvement of oxytocin and dopamine in the processing of multimodal sensory information may be useful for developing treatments for some disorders of social behavior.

Keywords: signal-to-noise ratio, representation of sensory stimuli in the neocortex, neuromodulators; LTP and LTD of the efficacy of excitatory and inhibitory synaptic transmission.