

## ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА НА ВОСПРИЯТИЕ И ЗАПОМИНАНИЕ ЗАПАХОВ И НА СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

© 2024 г. И. Г. Силькис<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук”, Москва, Россия

\*E-mail: isa-silkis@mail.ru

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 03.07.2023 г.

Принята к публикации 04.07.2023 г.

Предложен возможный механизм влияния окситоцина и вазопрессина на функционирование нейронной сети в ЦНС, в которой обрабатывается и запоминается обонятельная информация, играющая важную роль в социальном поведении. Воздействие указанных нейропептидов на постсинаптические рецепторы, связанные с Gq/11-белками, способствует индукции длительной потенциации эффективности возбуждающих синаптических входов к основным проекционным клеткам и к тормозным интернейронам в префронтальной коре, гиппокампе, пириформной коре, переднем обонятельном ядре, обонятельной луковице и прилежащем ядре, включая обонятельный бугорок. В результате дисинаптического торможения в каждой из структур улучшается соотношение сигнал/шум и облегчается передача сильных сигналов через проекционные нейроны к их клеткам-мишеням. За счет того, что окситоцин способствует выделению дофамина нейронами вентрального поля покрышки, улучшаются условия для обработки и запоминания обонятельной информации во взаимосвязанных обонятельной и гиппокампальной нейронных сетях, включающих корковые и подкорковые структуры, а также запускается включение внимания в эту обработку. Долговременная модификация эффективности межнейронных связей в этих сетях под действием окситоцина и дофамина способствует формированию и стабилизации контрастных нейронных отображений запахов в корковых областях. Ориентация внимания повышает значимость социально важных обонятельных стимулов и улучшает условия для функционирования системы подкрепления, необходимой для адекватного социального поведения. С учетом известных данных о корреляции между социальным поведением и плотностью рецепторов окситоцина и вазопрессина на нейронах разных структур, понимание механизмов влияния этих нейропептидов на функционирование обонятельной системы может быть полезным для поиска способов коррекции поведения в случае необходимости.

*Ключевые слова:* окситоцин, вазопрессин, дофамин, обработка и запоминание запахов, внимание, социальное поведение

DOI: 10.31857/S1027813324020026, EDN: EUBFVR

### Список сокращений:

- ВП – вентральный паллидум
- ВПП – вентральное поле покрышки
- мПФК – медиальная префронтальная кора
- ОБ – обонятельный бугорок
- ОЛ – обонятельная луковица
- ОфК – орбитофронтальная кора
- ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса
- ПК – пириформная кора
- ПОЯ – переднее обонятельное ядро
- ПЯ – прилежащее ядро

### ВВЕДЕНИЕ

Эффективное извлечение, обработка, интеграция и распознавание социально значимой информации имеют решающее значение для адекватной поведенческой реакции в разных контекстах [1]. Имеются различные свидетельства влияния нейропептидов окситоцина и аргинин-вазопрессина (далее вазопрессина) на широкий спектр социального поведения, включая память социального распознавания, эмпатию, доверие, социальное общение и социальные связи, социальное познание (социальную память) и социальное сближение

(социальное предпочтение или социальное избегание), а также агрессию и зависть [2–7]. Показано, что окситоцин усиливает значимость как позитивных, так и негативных социальных взаимодействий [7]. Эффекты воздействия окситоцина зависят от индивидуальных характеристик и множества контекстуальных аспектов [5]. Авторы указанной работы предположили, что разнообразная роль окситоцина в регуляции значимости социальных сигналов осуществляется благодаря его взаимодействию с дофаминергической системой [5]. Как у человека, так и у грызунов окситоцин имеет первостепенное значение для формирования социальных взаимодействий родителей и детей. У человека и социальных видов животных окситоцин также участвует в положительном влиянии здоровых социальных связей на благополучие партнеров, а негативные последствия потери партнера могут быть опосредованы нарушениями в системе окситоцина [8]. Дисрегуляция систем окситоцина и вазопрессина ведет к дисфункции социального поведения при расстройствах аутистического спектра [4].

Особенности социального поведения обычно изучают на грызунах [9]. Полагают, что окситоцин является модулятором, настраивающим нейронные сети на обработку социальной информации, и что социальное распознавание модулируется с помощью механизмов, отличающихся от распознавания не социальных объектов [1, 10]. Большая часть социально значимой информации обрабатывается в нейронных сетях, которые участвуют в обработке и восприятии различных сенсорных стимулов, но восприятие социальной информации в значительной степени зависит от обработки и анализа обонятельных сигналов. Окситоцин и вазопрессин, которые синтезируются нейронами паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического ядер гипоталамуса оказывают существенное влияние на поведение, связанное с обонянием [11, 12]. Для многих форм социального поведения важную роль играет память, содержащая информацию, необходимую для идентификации и распознавания специфических особенностей запахов. В формировании памяти на запахи кроме гиппокампа и новой коры участвуют различные связанные с ними подкорковые структуры.

Ранее нами был проведен анализ возможных механизмов функционирования сложной нейронной сети в ЦНС, схематически представленной на рис. 1, которая состоит из обонятельных структур — обонятельной луковицы (ОЛ), переднего обонятельного ядра (ПОЯ), пириформной коры (ПК), обонятельного бугорка (ОБ), являющегося частью прилежащего ядра (ПЯ), вентрального паллидума, а также фронтальных областей коры, гиппокампальной формации, таламических ядер реуниенс и медиодорзального [13–16]. Эти механизмы базируются на существенном вкладе

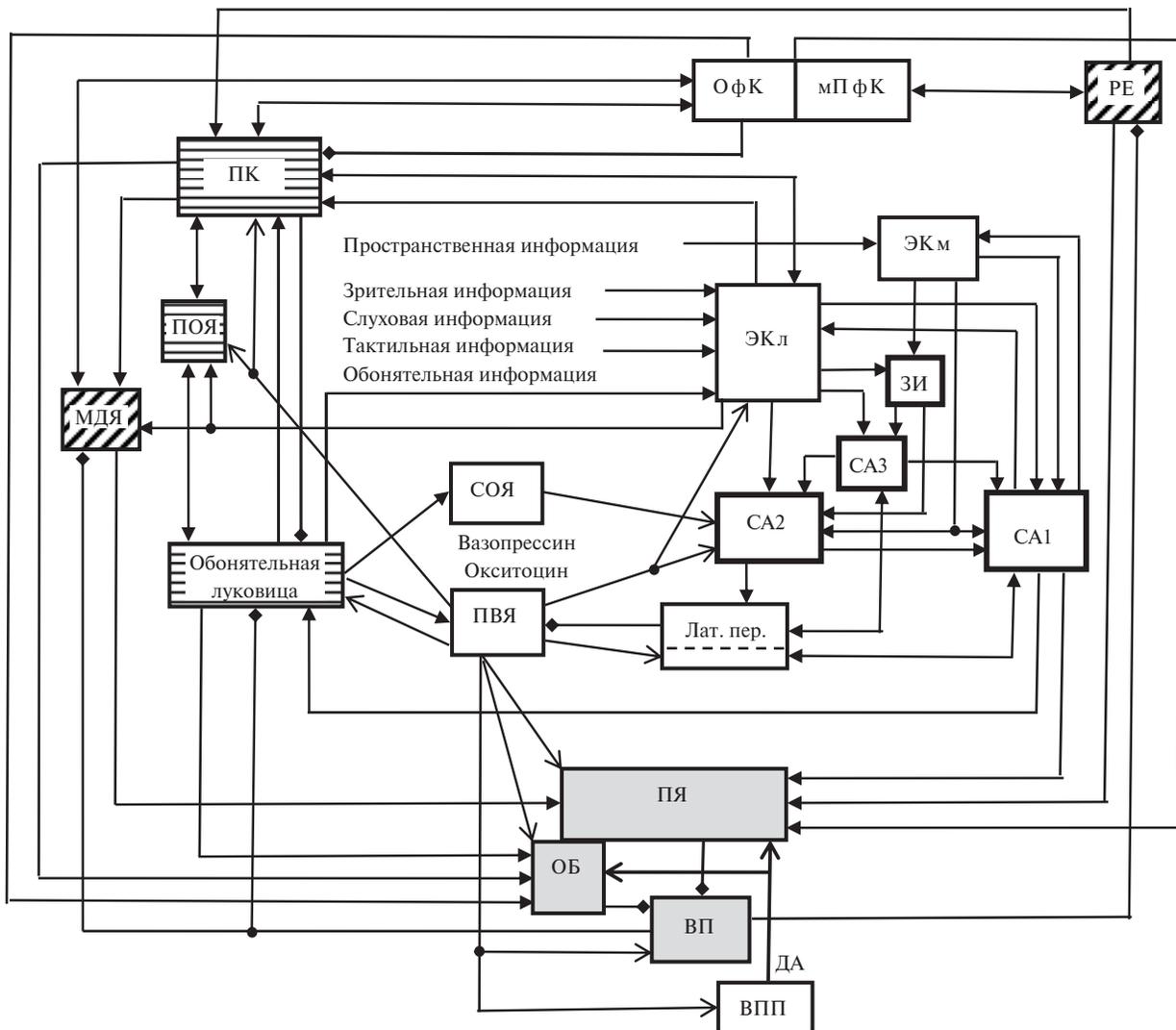
в функционирование сети длительных дофамин-зависимых изменений эффективности синаптической передачи между нейронами из разных структур. Нами впервые была выдвинута гипотеза о сходстве механизмов обработки в ЦНС обонятельной информации и других видов сенсорной информации (в частности, слуховой и зрительной) [14]. Было указано на то, что запахи, которые обрабатываются одновременно и взаимозависимо с пространственной информацией, участвуют в пространственной навигации [15].

Целью настоящей работы являлся анализ возможных механизмов влияния окситоцина и вазопрессина на функционирование нейронной сети, участвующей в социальном поведении и включающей обонятельные структуры, фронтальные области коры, гиппокамп, базальные ганглии и таламус.

#### ИЗВЕСТНЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА НА СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

**Известные данные о зависимости социального поведения от воздействия окситоцина и вазопрессина на нейроны разных структур в обонятельной и гиппокампальной сетях.** Окситоцинергические нейроны ПВЯ избирательно реагируют на социально значимые стимулы. Так, у взрослых мышей эти нейроны разряжались только во время взаимодействия с молодыми сородичами, но не с игрушечными мышами [17] или при предъявлении анестезированных молодых особей [18]. У самок крыс окситоцинергические нейроны ПВЯ реагировали на легкое прикосновение [19]. Длительная стимуляция окситоцинергических нейронов ПВЯ в обогащенной социальной среде приводила к усилению различных видов поведения в зависимости от контекста [20]. Примечательно, что окситоцинергические нейроны образовывали моносинаптические возбуждающие связи с другими магноцеллюлярными окситоцинергическими нейронами ПВЯ [19]. Глутаматергические синаптические связи между окситоцинергическими нейронами в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса могут обеспечивать поддержание генерации пачечной активности и/или синхронизацию такой активности у магноцеллюлярных нейронов [21]. Такие связи позволяют сенсорным сигналам, на которые первоначально реагирует лишь небольшая доля нейронов в ПВЯ, обеспечивать синхронное срабатывание большей группы нейронов и способствовать увеличению концентрации выделяемого окситоцина.

Измерения в экспериментах *in vivo* концентраций вазопрессина и окситоцина в различных областях мозга во время разнообразного социального поведения, а также искусственные изменения



**Рис. 1.** Влияние окситоцина и вазопрессина на взаимозависимое функционирование различных структур в обонятельной и гиппокампальной нейронных сетях, участвующих в социальном поведении:

ВП – вентральный паллидум; ВПП – вентральное поле покрышки; ЗИ – зубчатая извилина; МДЯ – медиодорзальное ядро таламуса; Лат. пер. – латеральная перегородка; мПфК – медиальная префронтальная кора; ОБ – обонятельный бугорок; ОфК – орбитофронтальная кора; ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; ПК – пириформная кора; ПОЯ – переднее обонятельное ядро; ПЯ – прилежащее ядро (вентральное стриатум); РЕ – таламическое ядро реуниенс; СА1, СА2, СА3 – поля гиппокампа; СОЯ – супраоптическое ядро гипоталамуса; ЭКл и ЭКм – латеральная и медиальная части энторинальной коры. Линии, заканчивающиеся сплошными стрелками и ромбами, – возбуждающие и тормозные входы соответственно. Линии, заканчивающиеся двусторонними сплошными стрелками, – реципрокные возбуждающие связи. Тонкие линии с открытыми стрелками – окситоцинергические и вазопрессинергические входы; утолщенные линии с открытыми стрелками – дофаминергические входы. Прямоугольники, отображающие ядра базальных ганглиев, – серые; прямоугольники, отображающие структуры, участвующие в передаче обонятельной информации, имеют горизонтальную штриховку; прямоугольники, отображающие таламические ядра, имеют наклонную штриховку; утолщенными линиями ограничены прямоугольники, отображающие поля гиппокампа.

локальной концентрации этих нейропептидов, позволили определить их конкретную роль в регуляции сложного социального поведения [22]. Так, например, хемогенетическая активация окситоцинергических нейронов в ПВЯ самцов мышей

усиливала исследовательское поведение во время теста на социальный выбор, тогда как ингибирование этих нейронов отменяло типичные социальные предпочтения [18]. Успешное спаривание вызывало повышенный выброс окситоцина

нейронами ПВЯ, а выделение вазопрессина в латеральной перегородке во время теста “резидент – злоумышленник” коррелировало с не агрессивным социальным поведением самцов. Примечательно, что окситоцин, высвобождаемый нейронами ПВЯ у самцов крыс во время сексуальной активности, был связан с устойчивым снижением тревожного поведения после спаривания. Выброс окситоцина положительно коррелировал с уровнем материнской агрессии [22].

Введение окситоцина в ПЯ дозозависимо увеличивало социальные предпочтения у моногамных степных полевок, тогда как введение в ПЯ избирательного антагониста рецепторов окситоцина уменьшало социальное сближение [23] и снижало поведение, направленное на поиск социальной новизны у молодых самцов крыс [24]. Такая же доза препарата, введенная в латеральную перегородку, не влияла на изменение поведения, связанного с поиском социальной новизны [24]. Результаты указанной работы свидетельствуют о том, что окситоцин влияет на регуляцию связанного с поиском новизны социального поведения через модулирующее действие на активность нейронов в ПЯ. Активация рецепторов окситоцина в ПЯ способствовала и социальному сближению [25]. Кроме того, в регуляции социального поведения участвует воздействие на рецепторы окситоцина в префронтальной коре и передней поясной (цингулярной) коре [26]. Например, окситоцин, действуя на нейроны передней поясной коры, влиял на поведение луговых полевок, основанное на эмпатии [27].

Как отмечено в предыдущем разделе, на социальное распознавание существенно влияет обнаружение и анализ запахов. Окситоцин влияет на обработку обонятельной информации, благодаря распределению окситоцинергических волокон и рецепторов окситоцина в разных структурах ЦНС, участвующих в восприятии запахов [11] (см. рис. 1). Важную роль в памяти социального распознавания играет ОЛ [28], в которую поступают сигналы от обонятельных сенсорных нейронов [29]. Ингибирование синтеза белков в ОЛ, сразу или через 6 ч после тренировочного обучения, как и ингибирование синтеза белков в дорзальном гиппокампе через 3 ч после тренировочного обучения, нарушает долговременную социальную память [30]. Первоначальное исследование сородичей и последующая память распознавания у взрослых мышей ухудшались при удалении рецепторов окситоцина в ПОЯ, в которую поступает возбуждение из ОЛ [31].

Формирование памяти и извлечение из нее информации, связанной с обонянием, необходимо для адекватного социального поведения [6, 32]. Современные экспериментальные данные указывают на поле СА2 гиппокампа как на нейронный субстрат социальной памяти [33]. Благодаря

социальной памяти, зависящей от активности нейронов в поле СА2, поддерживается способность млекопитающих распознавать чужих, новых или знакомых сородичей того же вида [34, 35]. Повреждение поля СА2 нарушает формирование социальной памяти [12] и социальное узнавание [6, 34]. Генетическая инактивация пирамидных нейронов поля СА2 приводила к выраженной потере способности животного запоминать своих сородичей, причем некоторые другие зависящие от гиппокампа виды поведения, включая пространственную и контекстуальную память, не изменялись [36].

Поле СА2 вносит существенный вклад в кодирование и запоминание социальной и контекстуальной информации благодаря уникальности своих связей, отличающих это поле от полей СА1 и СА3 гиппокампа, а также от зубчатой извилины [36, 37]. Нейроны поля СА2 получают прямую иннервацию из нескольких ядер гипоталамуса и на этих нейронах располагаются рецепторы, чувствительные к поступающим из гипоталамуса нейропептидам [37]. Для социальной памяти и социальной агрессии у грызунов критично воздействие на рецепторы аргинин-вазопрессина типа *Avpr1b* [38]. Оптогенетическая стимуляция вазопрессинергических терминалей нейронов ПВЯ, оканчивающихся в поле СА2 гиппокампа мышей, в котором имеются рецепторы вазопрессина типа *Avpr1b*, существенно усиливала социальную память, если стимуляцию осуществляли во время запоминания, но не извлечения из памяти [39]. Это улучшение памяти было устойчиво к социальному отвращению при появлении второй мыши. Антагонисты *Avpr1b* рецепторов блокировали этот эффект [39]. Авторы указанной работы полагают, что воздействие нейропептидов на поле СА2 может повысить социальную значимость сигналов.

Дорзальная часть поля СА2 имеет решающее значение для кодирования, консолидации и извлечения из памяти социально значимой информации благодаря тому, что сильно возбуждает ту подобласть вентральной части поля СА1, нейроны которой участвуют в социальной памяти [40]. Существует точка зрения, что в вентральной части поля СА1 содержатся энграммы социальной памяти, тогда как дорзальная часть поля СА2 участвует в обработке и другой информации [41]. Как количество возбужденных нейронов поля СА1, так и интенсивность этого возбуждения были больше в ответ на знакомую мышь, чем на неизвестную [42]. При взаимодействии с сородичами у многих клеток поля СА1 вентральной части гиппокампа крыс наблюдали реакции “социального присутствия”, проявлявшиеся в значительном возрастании частоты их срабатывания в присутствии сородича [43]. Обнаружено, что содержащиеся парвальбумин интернейроны в вентральной части

поля СА1 специфически вовлечены в извлечение информации из социальной памяти. У этих интернейронов активность была выше, когда мышь приближалась к новому объекту, чем при приближении к знакомому [44]. После социальной изоляции изменение способности к социальному распознаванию коррелировало с изменением числа содержащих парвальбумин интернейронов в вентральной части поля СА1 [44]. Нейроны в вентральной части поля СА3 гиппокампа также участвуют в кодировании социальной памяти, причем это связано с НМДА-зависимой длительной модификацией эффективности возбуждающих синаптических входов к пирамидным нейронам поля СА3 [45].

Показано, что социальная изоляция во взрослом возрасте ухудшает устойчивость социальной памяти, тогда как обогащенная среда предотвращает это ухудшение [46]. У мышей улучшение памяти было связано с увеличением количества новых нейронов в зубчатой извилине и слое расположения гломерул в ОЛ [46]. Пролиферация клеток в зубчатой извилине грызунов вносила большой вклад в память социального распознавания [47]. Связанное с нейрогенезом в ОЛ улучшение обонятельной памяти у взрослых мышей, содержащихся в обогащенной запахом среде, не сопровождалось улучшением способности к пространственному обучению [48]. Следует, однако, иметь в виду, что поскольку нейроны ОЛ проецируются в разные структуры мозга, включая ПК, энторинальную кору, ОБ и гиппокамп, нейрогенез в ОЛ может модулировать активность в тех областях мозга, которые играют важную роль в идентификации запаха, социальных взаимодействиях, обучении и памяти [49]. В ОЛ, являющейся начальным звеном обонятельной сети в ЦНС, выделяют основную часть (ОЛ<sub>о</sub>), которая участвует в обнаружении летучих, переносимых по воздуху веществ, и дополнительную часть, которая участвует в обнаружении жидкостных стимулов, причем чаще всего обнаруженные раздражители являются феромонами [11].

Значительный вклад в восприятие и запоминание запахов вносят корковые структуры обонятельной сети. Обонятельная система имеет значительное представительство в старой коре большинства позвоночных, а у млекопитающих обонятельные представительства есть в неокортексе, включая энторинальную кору и орбитофронтальную кору (ОфК) [50]. Орбитофронтальная кора является частью медиальной префронтальной коры (мПфК), участвующей в запоминании запахов. Временная инактивация мПфК перед запоминанием ухудшала память распознавания социально значимых запахов [51]. Во время извлечения, но не во время приобретения или поддержания социальной памяти у самцов крыс наблюдали увеличение высвобождения окситоцина в латеральной перегородке [52]. Примечательно, что введение

антагониста рецепторов окситоцина в латеральную перегородку ухудшало социальную память, но не влияло на несоциальную память, измеренную в тесте на различение объектов [52]. Из приведенных данных следует, что воздействие на рецепторы окситоцина и вазопрессина, расположенные в разных структурах обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей, влияет на различные виды социального поведения.

**Известные данные о влиянии окситоцина и вазопрессина на выделение дофамина, играющего важную роль в функционировании цепей обработки информации и подкрепления.** Окситоцин взаимодействует с дофаминергической системой, поскольку окситоцинергические нейроны ПВЯ проецируются в вентральное поле покрышки (ВПП), в котором имеются дофаминергические клетки, участвующие в опосредовании естественного вознаграждения [53, 54]. Например, показано влияние на социальное поведение окситоцина, иннервирующего предположительно дофаминергические клетки ВПП, проецирующиеся в ПфК [55]. Совместное влияние на разные виды социального поведения окситоцина и дофамина, выделившихся в ключевых структурах системы вознаграждения, продемонстрировано в различных экспериментах на животных (см. обзоры [56, 57]). Как уже отмечено выше, увеличение активности окситоцинергических нейронов в ПВЯ во время социальных контактов приводит к усилению возбуждения нейронов ВПП [17]. В свою очередь, увеличение выделения дофамина в вентральном стриатуме усиливает ценность обонятельных стимулов, от которой зависит привязанность самцов к сородичам [58]. Активация рецепторов окситоцина в ВПП была необходима для получения социального вознаграждения, тогда как ингибирование окситоцинергических нейронов в ПВЯ или их аксонных терминалей в ВПП ослабляло просоциальное поведение [17, 59].

Окситоцин может модулировать поведенческие реакции на внешние контекстуально значимые социальные стимулы за счет того, что способствует ориентации внимания на эти стимулы и позволяет их отфильтровывать [5]. По мнению авторов указанной работы, вызванное окситоцином увеличение значимости сенсорного входа приводит к уточнению последующего поведения с помощью механизмов долговременной пластичности. Результаты работы [20] также указывают на то, что окситоцин, выделяемый нейронами ПВЯ, является модулятором внимания, действующим на повышение социальной значимости стимулов. Согласно выдвинутой нами ранее гипотезе, внимание является частью сенсорной обработки и базируется на активности нейронов в тех же сетях, а основным условием включения внимания в обработку информации является выделение дофамина в стриатуме в ответ на стимул. Обоснование этой гипотезы

применительно к обработке зрительной и слуховой информации представлено в работах [60–62]. Не исключено, что в основе влияния окситоцина на ориентацию внимания лежит его облегчающее действие на выделение дофамина.

У человека рецепторы окситоцина обнаружены во многих областях головного мозга, включая лимбические [63]. Окситоцин значительно усиливает активность нейронов ВПП в ответ на стимулы, сигнализирующие как о социальном вознаграждении (дружелюбное лицо), так и о социальном наказании (сердитое лицо) [64]. Эти данные свидетельствуют о важной роли окситоцина в обеспечении социального взаимодействия между людьми. В присутствии окситоцина в структурах мозга, участвующих в оценке вознаграждения, включая ВПП и ПЯ, реакции были более сильными, когда мужчинам показывали фотографии их партнерш, чем реакции на предъявление фотографий незнакомых женщин [65]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что окситоцин усиливает привлекательность даже незнакомых лиц [66]. Ряд доказательств влияния окситоцина на регулирование сотрудничества или конфликта между людьми приведен в работе [67].

Как отмечено выше, окситоцин способствует социальному вознаграждению и сближающему поведению, действуя на нейроны ПЯ и ВПП, но в аверзивных социальных контекстах решающую роль в опосредовании эффектов окситоцина могут играть дополнительные пути. В частности, окситоцин действует на нейроны терминальной полоски, вызывая избегание потенциально опасных социальных ситуаций [7]. Окситоцин может влиять на активность нейронов латеральной перегородки как непосредственно через расположенные на них рецепторы окситоцина, так и через дофаминергические нейроны ВПП. Воздействие на рецепторы дофамина типа D2 на ГАМКергических нейронах латеральной перегородки способствовало ингибированию активности этих клеток и последующему усилению агрессивного поведения мышей [68]. Оптогенетическая активация нейронов латеральной перегородки, проецирующихся обратно в вентролатеральный гипоталамус, прекращала продолжающиеся агрессивные атаки [69]. Примечательно, что в латеральный гипоталамус проецируются ГАМКергические нейроны каудальной части латеральной перегородки, которая получает иннервацию из поля СА3 гиппокампа, тогда как нейроны поля СА1 проецируются в ростральную часть латеральной перегородки, которая получает иннервацию из гипоталамуса [70] (на рис. 1 это схематически отражено разделением латеральной перегородки на части пунктирной линией). Латеральный гипоталамус получает возбуждение и из поля СА2 [71]. В свою очередь, нейроны латеральной перегородки возбуждают пирамидные нейроны

поля СА1 как непосредственно, так и через поле СА3 [72]. Эффективность связей между полем СА1 и латеральной перегородкой была различной при разных типах поведения [73]. Эти данные указывают на сложность функциональной организации локальных цепей, связывающих гиппокамп и латеральную перегородку с нейронами гипоталамуса, выделяющими нейропептиды, которые влияют на социальное поведение.

Хотя окситоцин и вазопрессин могут воздействовать на рецепторы друг друга, активация рецепторов окситоцина, а не рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* на нейронах ВПП, была необходима для определения полезности социальных взаимодействий [74]. Возможно, это связано с расположением указанных рецепторов на клетках разных типов, проецирующихся в различные структуры и вовлеченных в функционирование разных цепей. На это указывает ряд экспериментальных данных. Показано, например, что окситоцин дозозависимо и избирательно возбуждает мелкие нейроны, расположенные в медиальной части ВПП и большинство крупных нейронов в латеральной части ВПП [54]. При этом менее 10% нейронов ВПП, на которых располагаются рецепторы окситоцина, являются дофаминергическими [53]. Глутаматергические нейроны ВПП, хотя их число относительно невелико, влияют как на активность соседних дофаминергических нейронов, так и на активность нейронов в других структурах [75]. Так, глутаматергические нейроны ВПП проецируются в раковину ПЯ, ВП, ПфК [76], а также в латеральную перегородку [77]. Глутаматергические нейроны ВПП, проецирующиеся в ПЯ, получают иннервацию в основном из стриатума, а те, которые проецируются в ПфК, получают иннервацию из ВП [78]. Глутаматергические нейроны ВПП оказывают возбуждающее действие на нейроны ПфК, однако из терминалей этих нейронов может выделяться и ГАМК. При стимуляции глутаматергических нейронов ВПП в гранулярных клетках зубчатой извилины дорзального гиппокампа регистрировали как возбуждающие, так и тормозные токи [79]. Генетическое подавление активности именно глутаматергических нейронов ВПП, получающих сильную иннервацию из латерального гипоталамуса, препятствовало проявлению врожденного защитного поведения [80].

Отмечено, что экспрессия рецепторов окситоцина особенно высока в обонятельной системе грызунов. Эти рецепторы располагаются в ОБ, ПЯ, ПОЯ и ПК, в которую поступает возбуждение из ПОЯ. Они имеются и в таких проецирующихся в ПЯ структурах, как ПфК, передняя поясная (цингулярная) кора и островковая (инсулярная) кора [26]. Рецепторов окситоцина много и в гиппокампе [81]. В поле СА2 гиппокампа, а также в ОЛ имеются и рецепторы аргенин-вазопрессина

типа *Avr1b* [82]. Обнаружено, что мРНК рецепторов окситоцина имеется в шипиковых клетках ПЯ, которые экспрессируют как D1, так и D2 рецепторы дофамина [83]. Это важно для понимания механизмов совместного влияния этих нейромодуляторов, поскольку шипиковые клетки, на которых располагаются D1 рецепторы, являются преимущественно стрионигральными и дают начало прямому пути через базальные ганглии, тогда как клетки, на которых располагаются D2 рецепторы, являются преимущественно стриопаллидарными и дают начало непрямому пути через базальные ганглии. Рецепторы окситоцина и дофамина в ПЯ образуют гетеромеры, причем индуцированные окситоцином аллостерическое взаимодействие “рецептор – рецептор” в гетеромере улучшает связывание D2 рецепторов [84].

Рецепторы и окситоцина, и вазопрессина связаны с Gq/11 белками [85]. По-видимому, по этой причине в основе влияния окситоцина и вазопрессина на социальное поведение лежат сходные механизмы [86]. Активация постсинаптических рецепторов, связанных с Gq/11 белками, способствует увеличению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , активации протеинкиназы C, кальций-кальмодулин зависимой протеинкиназы II и последующему фосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов. То, что активируемые окситоцином и вазопрессином рецепторы участвуют в регуляции содержания  $Ca^{2+}$  в клетке, а также в активации протеинкиназы C, показано, например, в работе [87]. Вазопрессин через *Avr1b* рецепторы также способствовал активации кальций-кальмодулин зависимой протеинкиназы II [38].

#### ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В ВОСПРИЯТИИ И ЗАПОМИНАНИИ ЗАПАХОВ И В СОЦИАЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ. СОПОСТАВЛЕНИЕ СЛЕДСТВИЙ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА С ИЗВЕСТНЫМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ

**Механизмы непосредственного влияния окситоцина и вазопрессина на эффективность возбуждающих синаптических входов к основным нейронам разных структур и на их активность.** Из приведенных выше результатов экспериментальных исследований следует, что окситоцин влияет на социальное поведение как благодаря прямой модуляции активности постсинаптических нейронов через расположенные на них рецепторы, так и за счет взаимодействий с другими нейротрансмиттерными системами и последующей реорганизации активности во всей нейронной сети [83, 88].

Согласно сформулированным нами ранее унифицированным правилам модуляции для нейронов новой коры и гиппокампа [89], если нейромодулятор воздействует на рецепторы, связанные с Gq/11 белками, то поскольку при этом активируются протеинкиназы и увеличивается фосфорилирование АМПА и НМДА рецепторов, создаются условия для индукции длительной потенциации эффективности того возбуждательного глутаматергического входа к постсинаптическому нейрону, который был активным к моменту выделения нейромодулятора. В свою очередь, это приведет к увеличению активности постсинаптического нейрона.

В согласии с этим механизмом показано, например, что аппликация высокоизбирательного агониста рецепторов окситоцина к срезам поля СА2 гиппокампа способствует индукции длительной потенциации возбуждающих входов к пирамидным клеткам этого поля, которая зависела от активации НМДА рецепторов и кальций-кальмодулин зависимой протеинкиназы II [85]. Вазопрессин через *Avr1b* рецепторы также приводил к индукции на пирамидных клетках поля СА2 НМДА-зависимой длительной потенциации, причем эффект являлся постсинаптическим и не был связан с активацией протеинкиназы А [38]. Этот результат можно объяснить тем, что цАМФ зависимая протеинкиназа А активируется при воздействии на рецепторы, связанные с Gs белками. Сочетание окситоцина с синаптической стимуляцией увеличивало ВПСП в постсинаптических клетках и частоту их срабатывания [90, 91]. Кроме того, окситоцин понижал необходимый для индукции длительной потенциации порог возбуждения постсинаптического нейрона как в поле СА2 гиппокампа [92], так и в ОЛ [93]. Высвобождение эндогенного окситоцина или агонисты рецепторов окситоцина повышали эффективность синаптического возбуждения спонтанно активных нейронов в ПОЯ [31] и островковой коре, причем этому эффекту препятствовала блокада протеинкиназы С [94]. Искусственно вызванное высвобождение окситоцина усиливало активность нейронов в ОБ, ПК, ПФК и энторинальной коре [11]. Введение окситоцина в раковину ПЯ увеличивало частоту срабатывания шипиковых нейронов [95].

**Механизмы улучшения соотношения сигнал/шум в разных структурах вследствие усиления ингибирования проекционных нейронов под действием окситоцина и вазопрессина.** Ранее нами было указано на то, что правила модуляции эффективности возбуждающих входов к нейронам одинаковы для основных проекционных клеток и тормозных интернейронов в коре или гиппокампе [89]. Поэтому, при одновременном воздействии нейромодулятора на основную клетку (например, на пирамидную клетку гиппокампа) и на иннервирующий ее тормозный интернейрон, результирующий эффект

будет зависеть от соотношения интенсивности возбуждения и торможения основной клетки [96]. Если торможение относительно слабое, а возбуждение достаточно сильное, в основной постсинаптической клетке будет преобладать активность протеинкиназ, что приведет к фосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов и индукции длительной потенциации на возбуждательном входе. Одновременное фосфорилирование ГАМКа рецепторов будет способствовать индукции длительной депрессии на тормозном входе. В результате слабый тормозный вход будет еще слабее ингибировать основную клетку, а возбуждательный вход будет оказывать на нее более эффективное действие. Если торможение достаточно сильное, а возбуждение относительно слабое, в постсинаптической клетке будет преобладать активность протеинфосфатаз, что приведет к дефосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов и индукции длительной депрессии на возбуждательном входе. Одновременное дефосфорилирование ГАМКа рецепторов будет способствовать индукции длительной потенциации на тормозном входе. В результате на фоне усиления эффективности торможения слабый возбуждательный вход будет еще слабее возбуждать основную клетку [96]. Таким образом, благодаря модифицируемому торможению должны усиливаться реакции основных клеток на сильные сигналы на фоне ослабления реакций на слабые сигналы (которые можно рассматривать как шум). Такое контрастное выделение сигналов представляет собой улучшение соотношения сигнал/шум.

Это следствие механизма совместной модификации возбуждения и торможения согласуется с известными экспериментальными данными. Так показано, что в поле CA1 гиппокампа, в котором рецепторы вазопрессина типа  $Avp1a$  располагаются как на пирамидных клетках, так и на тормозных интернейронах, вазопрессин способствует потенциации эффективности возбуждения клеток обоих типов [97]. Авторы указанной работы предположили, что вазопрессин за счет модуляции ГАМКергической передачи может препятствовать реакциям пирамидных клеток на слабое возбуждение, способствуя улучшению соотношения сигнал/шум и тонкой настройке реакций [97]. Окситоцин также увеличивал активность как пирамидных клеток, так и содержащих парвальбумин тормозных интернейронов в поле CA1 [98–100], что должно способствовать улучшению соотношения сигнал/шум. Полагают, что высвобождение окситоцина в гиппокампе влияет на его функционирование главным образом за счет модуляции активности интернейронов [98]. Судя по данным, приведенным в обзоре [101], благодаря активации рецепторов окситоцина на тормозных интернейронах в корковых и подкорковых структурах улучшение соотношения сигнал/шум может иметь место

в разных частях нейронной сети и способствовать повышению значимости социальных стимулов.

В наших предшествующих работах, как и во многих исследованиях, не было проведено разделения обонятельной системы на основную и дополнительную. По сравнению с ОЛо, об анатомии и функционировании дополнительной части ОЛ известно меньше, но имеются указания на определенные различия в организации нейронов обеих частей ОЛ [102] и кодировании ими информации [103, 104]. Плотность аксонов окситоцинергических нейронов в ОЛо относительно мала, но она высока в ПОЯ, т.е. структуре, получающей сигналы из ОЛ [11, 105, 106]. Нисходящие проекции из ПОЯ оканчиваются в основном на гранулярных клетках ОЛо, поэтому окситоцин через ПОЯ может существенно влиять на обработку обонятельной информации в ОЛо [107, 108]. Вызванное окситоцином увеличение активности нейронов ПОЯ привело к увеличению синаптического возбуждения ГАМКергических гранулярных клеток ОЛо и частоты их срабатывания. Усиление активности гранулярных клеток ОЛо и их тормозного воздействия на выходные митральные нейроны ОЛо, для которых характерна пачечная активность, приводило к подавлению активности последних, если они слабо реагировали на определенные запахи [31]. Из этих данных следует, что окситоцин через нисходящие проекции из ПОЯ в ОЛо уже на ранней стадии обработки обонятельной информации улучшает отношение сигнал/шум, так что активными остаются только клетки, первоначально сильно активированные запахом. Это способствует усилению кодирования обонятельной информации до того, как выходной сигнал из ОЛо распространится по восходящим путям в структуры более высокого порядка, включая заднюю ПК, вентральный стриатум (ОБ) и энторинальную кору [31]. В ПК мышей, где высокая плотность рецепторов окситоцина, повышение концентрации окситоцина также приводило к увеличению частоты спонтанных разрядов как возбуждательных клеток, так и тормозных интернейронов [90]. Вызванное окситоцином значительное увеличение частоты спонтанного торможения основных клеток ПК может ослаблять их возбуждение и предотвращать растормаживание. Таким образом, и в ПК окситоцин может улучшать отношение сигнал/шум. Рецепторы окситоцина располагаются на содержащих соматостатин тормозных интернейронах также в мПФК [109]. Оптогенетическая стимуляция этих интернейронов вызвала ТПСР в более чем 90% пирамидных клеток [110]. Поэтому окситоцин может улучшать отношение сигнал/шум и в мПФК. Хотя авторы приведенных выше работ описывают наблюдаемое ими улучшение отношения сигнал/шум под действием нейропептидов, они не указывают на то, что это улучшение является следствием изменения

внутриклеточных процессов в постсинаптических клетках и последующих перестроек эффективности синаптической передачи, поэтому эффект может сохраняться в течение некоторого времени.

**Механизмы взаимозависимого влияния окситоцина и дофамина на обработку обонятельной информации и включения в нее внимания.** Ранее нами был предложен унифицированный механизм обработки разномодальной сенсорной информации (обонятельной, слуховой и зрительной) в ЦНС в топографически организованных нейронных цепях “кора – базальные ганглии – таламус – кора”, которые состоят из первичных и высших областей коры, а также связанных с ними подкорковых структур [14, 60–62]. В обонятельной цепи базальные ганглии представлены ОБ и вентральным паллидумом, а роль таламического ядра, согласно выдвинутой в работе [111] гипотезе, выполняет ОЛ. Корковые структуры в обонятельной цепи представлены ПОЯ, ПК, ОфК и мПфК. Обработка запахов существенно зависит от выделения дофамина нейронами среднего мозга в ответ на запах и на подкрепление. С учетом правил модуляции для сильных возбуждающих входов к шипиковым клеткам [112] дофамин-зависимая модификация входов к шипиковым клеткам в ОБ и ПЯ определенным образом влияет на дальнейшее одновременное прохождение сигналов по прямому и непрямому пути через базальные ганглии. Результатом этого является синергичное растормаживание нейронов ОЛ и разных ядер таламуса со стороны вентрального паллидума, вследствие которого на нейронах ОЛ, ПОЯ, ПК, ОфК и мПфК формируются контрастные отображения обонятельных стимулов [14].

Выше были приведены данные, свидетельствующие о потенцирующем действии окситоцина на эффективность возбуждения нейронов в ОБ и ПЯ, а также в ПОЯ, ПК, мПфК и поле СА1 гиппокампа [11, 31, 95]. Благодаря вызванному окситоцином возрастанию активности вышеуказанных нейронов, аксоны которых конвергируют на стрионигральные и стриопаллидарные клетки в ПЯ и ОБ, увеличивается возбуждение, поступающее к этим клеткам, и поэтому к ним могут быть применены правила модификации для сильных входов [112]. Одним из условий синергичного растормаживания нейронов ОЛ и медиодорзального ядра таламуса со стороны нейронов вентрального паллидума является одновременная активация Д1 рецепторов на стрионигральных клетках и Д2 рецепторов на стриопаллидарных клетках. Поскольку у Д2 рецепторов более слабая связываемость с дофамином, вызванное окситоцином увеличение концентрации дофамина в ОБ и ПЯ, выделяемого из аксонных терминалей нейронов ВПП, является существенно важным. Таким образом, окситоцин может способствовать контрастному усилению отображения обонятельных стимулов на нейронах коры

вследствие потенцирующего влияния на эффективность возбуждения нейронов ВПП и нейронов из разных структур, проецирующихся в ОБ и ПЯ.

В пользу такого механизма могут свидетельствовать полученные на человеке с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии данные о том, что окситоцин специфически увеличивает зависимость функционирования лобных областей от активности вентрального стриатума и вентрального паллидума [113].

Запускаемое дофамином включение внимания в обработку обонятельной информации также должно влиять на активность нейронов в обонятельной сети. Согласно предложенному нами ранее механизму включения внимания в обработку зрительной и слуховой информации [61, 62], при произвольной направленности внимания на определенное свойство стимула дофамин-зависимые пластические перестройки активности в цепи, связывающей базальные ганглии с таламусом и корой, способствуют улучшению формирования контрастных нейронных отображений свойств стимулов в тех областях таламуса и коры, в которых обрабатываются эти свойства. При нисходящем произвольном или произвольном внимании к выделению дофамина приводит соответственно вызванная стимулом или произвольная активация нейронов мПфК, непосредственно возбуждающих дофаминергические клетки ВПП [61, 62]. Включение внимания в обработку обонятельной информации должно запускаться выделением дофамина в ответ на запах. Показано, что выделение дофамина в стриатуме в ответ на предъявление разных запахов зависит от типа запаха [114], а также от внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  в дофаминергических клетках [115]. Запах самок крыс привел к увеличению выделения дофамина преимущественно в ПЯ сексуально активных самцов [116]. Увеличение выделения дофамина в ПЯ наблюдалось и у самок крыс перед спариванием [117]. Из предполагаемого сходства механизмов обработки запахов и других видов сенсорной информации следует, что выделение дофамина в ответ на запах и направленность внимания на этот запах должны улучшить формирование нейронных отображений запахов в ПОЯ, ПК, ОфК и мПфК.

Для направленности произвольного внимания на определенный сенсорный стимул, включая обонятельный, по-видимому, необходима память о появлении этого стимула в определенном контексте и определенном пространственном локусе. Естественно предположить, что для этого требуется взаимодействие гиппокампа и мПфК. Гиппокамп связан с мПфК и ОфК через таламическое ядро средней линии реуниенс [118, 119]. Выдвинутое предположение согласуется с данными о том, что нарушение связи мПфК и гиппокампа вследствие повреждения ядра реуниенс ухудшает способность

крыс переключать внимание [118]. Анализ некоторых особенностей взаимозависимого функционирования обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей был проведен в нашей предшествующей работе [16]. Из ее результатов следует, что отображения ассоциаций “запах – объект – место” формируются в активности нейронов всех полей гиппокампа и что пространственные отображения окружающей среды в активности нейронов ПК, мПФК и ОфК формируются благодаря гиппокампальным проекциям в эти структуры. С другой стороны, в гиппокампе обнаружены не только “клетки места”, но и “клетки запаха” [120]. Нами отмечен важный вклад поля СА2 гиппокампа в функционирование сети, поскольку при участии этого поля должны улучшаться как запоминание, так и извлечение из памяти информации, связанной с запахами и их расположением [16]. Окситоцин и вазопрессин способствуют этим эффектам, так как увеличивают активность нейронов в поле СА2 и облегчают передачу сигналов из полей СА2 и СА3 в поле СА1 [13].

Предлагаемый механизм согласуется с известными экспериментальными данными. Так, при направленности внимания на запах наблюдают увеличение активности нейронов в первичной обонятельной области коры [121]. В экспериментах на крысах, которые избирательно обращали внимание на запах в присутствии конкурирующих стимулов другой модальности, выявлено усиление отображения запаха на нейронах ОБ [122]. По мнению авторов указанной работы, усиление активности в ОБ при направленности внимания на запах не согласуется с общепринятым представлением о том, что неотъемлемой частью контроля внимания за кодированием сенсорных стимулов является переключение в таламусе. Результаты работы [122] согласуются с предлагаемым нами механизмом направленности внимания на запах, существенным условием которого является выделение дофамина в ОБ и модуляция активности шипиковых клеток, что и обеспечивает растормаживание со стороны вентрального паллидума определенных групп клеток в ОЛ (выполняющей функцию таламуса). Такое переключение в ОБ необходимо для последующего усиления активности нейронов в ПОЯ и ПК, отображающих запах.

Следует отметить, что вследствие зависимости от дофамина, внимание может модулировать только те ответы нейронов, латентные периоды которых превышают латентные периоды реакций дофаминергических клеток, т.е. примерно 100 мс [61]. Эта количественная оценка базируется на известных экспериментальных данных. В частности, показано, что активность дофаминергических клеток характеризуется резким фазным повышением через 70–100 мс после предъявления стимула. Она появляется перед ориентировочным

сдвигом взгляда, который имеет задержку 150–200 мс, и играет важную роль в ориентации внимания [123]. То, что окситоцин способствует переключению внимания на счастливое выражение лица через 100 мс, показано в работе [124]. Имеются и другие свидетельства того, что окситоцин способствует ориентации внимания в ответ на эмоционально значимые зрительные стимулы, на которые направлен взгляд [125]. Усиление внимания к социальному стимулу (лицу актера) под действием окситоцина может увеличить время направленности взгляда на этот стимул [126].

В согласии с предлагаемым механизмом показано, что окситоцин оказывает существенное влияние на передачу сигналов из дорзальной части поля СА2 в вентральную часть поля СА1, участвующую в формировании долгосрочной памяти социального распознавания [127]. Инактивация рецепторов окситоцина в полях СА2/СА3а гиппокампа мышей нарушала долговременную социальную память [85]. У крыс с дефицитом рецепторов окситоцина была нарушена долговременная синаптическая пластичность в гиппокампе и коре, а также ухудшились визуальное пространственное внимание и память социального распознавания [128]. При выполнении задания на избирательное внимание к запаху в активности нейронов ОБ, ОЛ и мПФК крыс наблюдали высокую мощность гамма-колебаний и их связь с фазой тета-ритма [129]. Также повышалась синхронизация ритмов в бета- и тета-диапазонах в мПФК и обонятельных областях [129]. При воздействии дофамина на D1/D5 рецепторы на нейронах гиппокампа увеличивалась активность этих нейронов и их синхронизация в гамма-диапазоне, что способствовало усилению синаптических связей и стабилизации пространственных отображений на нейронах гиппокампа запахов, связанных с вознаграждением [130]. С нашей точки зрения, длительные изменения эффективности синаптических связей между нейронами разных элементов сети являются следствием выполнения правила Хебба, поскольку при ритмической активности синхронизируется активность пре- и постсинаптических клеток в разных структурах. Авторы работы [130] полагают, что усиление взаимодействий может лежать в основе вклада внимания в выбор системы отсчета, релевантной для выполнения задачи. Усиление связи медиодорзального ядра таламуса с ОфК при направленности внимания испытуемого на запах показано на человеке с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [131]. Кроме того, при обонянии внимание приводит к уменьшению латентности ранних компонентов ответов (N1, P2, N2) и увеличению амплитуды поздних компонентов [132]. Такая модуляция предполагает, что направленность внимания на запах может быть эффективной уже на ранних стадиях обработки.

ИЗВЕСТНЫЕ ДАННЫЕ О КОРРЕЛЯЦИИ  
МЕЖДУ ОСОБЕННОСТЯМИ  
СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ  
И РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ РЕЦЕПТОРОВ  
ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА  
В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ЦНС

Как отмечено выше, поведенческие эффекты от воздействия окситоцина и вазопрессина специфичны и зависят от распределения рецепторов определенного типа в головном мозге [2, 83]. Хотя мРНК рецепторов окситоцина диффузно экспрессируется во всем мозге, но у разных животных экспрессия рецепторов в ряде областей, участвующих в социальном поведении, была различной [83]. Например, иммунореактивность рецепторов окситоцина в задней ПК была выше у самок мышей, чем у самцов [90]. Количество этих рецепторов регулируется гормональным состоянием и зависит от возраста. Так, экспрессия мРНК рецепторов окситоцина в ОЛо временно увеличивалась во время родов [133]. В ПЯ плотность рецепторов окситоцина самая высокая у молодых степных полевок, средняя у крыс и самая низкая у молодых мышей и горных луговых полевок. В хвостатом ядре и скорлупе стриатума связывание рецепторов окситоцина было самым высоким у степных полевок, средним у крыс и луговых полевок и самым низким у мышей [134]. В латеральной перегородке распределение количества рецепторов было противоположным. При этом связывание рецепторов было высоким у мышей и горных луговых полевок и низким у степных полевок и крыс [134]. Окситоцин, воздействуя на свои рецепторы в ПЯ, участвует в регуляции аллопарентного (родительского) поведения [135]. Блокада рецепторов окситоцина в ПЯ предотвращала формирование предпочтения партнера [135]. У молодых и взрослых самок полигамных горных луговых полевок плотность рецепторов окситоцина в ПЯ также положительно коррелировала с аллопарентным поведением, а введение в ПЯ антагониста рецепторов окситоцина блокировало это поведение [135]. У молодых грызунов аллопарентное поведение положительно коррелировало с плотностью рецепторов окситоцина в ПЯ и дорзальном стриатуме, но отрицательно коррелировало с плотностью этих рецепторов в латеральной перегородке. С таким характером распределения рецепторов коррелировали и индивидуальные различия в аллопарентном поведении у одного вида грызунов [134].

Индивидуальные различия в экспрессии рецепторов окситоцина в ПЯ и вентральном паллидуме могут лежать в основе отличий в образования парных связей у моногамных степных полевок [136]. У этого вида полевок, в отличие от полигамных горных луговых полевок, большая плотность рецепторов окситоцина в ПЯ и дорзальном стриатуме [84, 135], а также большее число рецепторов

вазопрессина типа *Avpr1a* в вентральном паллидуме [2]. При этом внутри одного вида степных полевок паттерны распределения рецепторов вазопрессина коррелировали с характером их социального поведения. Искусственный перенос гена рецептора вазопрессина типа *Avpr1a* в мозг самцов полевок усиливал их социальную принадлежность к полигамным видам [58]. У человека изменения в числе рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* могут способствовать вариациям социального поведения, включая крайности, выходящие за рамки нормального диапазона поведения [2].

В работе [137] исследовали распределение рецепторов окситоцина и вазопрессина у патагонских лесных грызунов туко-туко, которые являются одиночками, и у общественных грызунов туко-туко, самки которых живут группами. У общественных грызунов туко-туко связывание рецепторов окситоцина в ПЯ и рецепторов вазопрессина *Avpr1a* в вентральном паллидуме отличалось от такового у одиночно живущих грызунов. Кроме того, только у общественных грызунов наблюдали хорошее связывание рецепторов окситоцина в ПК и таламусе, а также связывание рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* в ОЛ. У одиночек обнаружены значительно более сильное связывание рецепторов окситоцина в латеральной перегородке и гиппокампе, тогда как слабое связывание рецепторов окситоцина в латеральной перегородке может являться решающим фактором для группового проживания этих грызунов [137].

Известно, что самцы мышей могут формировать устойчивые иерархии доминирования. Они могут занимать один из трех социальных статусов: альфа, субдоминантный, подчиненный. Альфа-самцы проявляют высокий уровень агрессии и редко подвергаются агрессии. Субдоминантные самцы проявляют агрессию по отношению к подчиненным самцам, но сами подвергаются агрессии со стороны более доминирующих особей. Показано, что изменение социального статуса коррелирует с уровнями связывания рецепторов окситоцина и вазопрессина типа *Avpr1a* в социально значимых областях мозга [138]. У социально доминирующих самцов было значительно более сильное связывание рецепторов окситоцина в сердцевине ПЯ, чем у подчиненных животных. Альфа-самцы также имели более сильное связывание рецепторов окситоцина в ПОЯ и ростральной латеральной перегородке по сравнению с более подчиненными особями [138]. Однако у альфа-самцов было более слабое связывание рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* в ростральной латеральной перегородке по сравнению с подчиненными [138]. Авторы указанной работы полагают, что изначально существовавшие индивидуальные различия в связывании рецепторов окситоцина и вазопрессина могут способствовать или препятствовать приобретению

социального статуса. Однако не исключено, что различия в социальной среде, в которой находятся доминирующие и подчиненные животные, могут изменять экспрессию рецепторов, потенциально влияя на характер адаптивного социального поведения [138].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотеза о том, что влияние окситоцина на передачу сигналов в ЦНС способствует формированию социальных связей путем координации активности в сложной нейронной сети была выдвинута несколько лет назад [139]. В пользу этой гипотезы были приведены свидетельства того, что во время социосексуальных взаимодействий у мужчин и женщин окситоцин имеет решающее значение для формирования предпочтения партнера и что он усиливает коррелированную активацию сенсорных и лимбических областей мозга [130]. Данные о том, что инактивация рецепторов окситоцина в ПОЯ избирательно влияет на обонятельное поведение при распознавании сородичей, но не на различение запаха вне социального контекста [5], могут служить свидетельством того, что модуляторная окситоцинергическая система влияет на обработку социально значимой сенсорной информации. Окситоцин изменяет отображения обонятельной информации уже на ранней стадии обработки и помогает обнаруживать информацию о сородичах во время социальных контактов [31].

Предлагаемый в настоящей работе механизм участия обоняния в социальном поведении также базируется на модулируемых окситоцином и дофамином пластических перестройках в сложной нейронной сети. Однако, в отличие от предшествующих работ дано описание процессов, которые могут лежать в основе этих перестроек. При этом использованы известные экспериментальные данные о функциональной организации структур, составляющих анализируемую нейронную сеть, сформулированные нами ранее унифицированные правила модуляции эффективности возбудительной и тормозной синаптической передачи [89, 96], а также предложенный ранее механизм обработки разномодальной сенсорной информации, в которую включено внимание [61, 62]. Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что в основе влияния окситоцина и вазопрессина на социальное поведение может лежать улучшение условий для обработки и запоминания запахов за счет модулирующего действия этих нейропептидов на взаимозависимое функционирование обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей. Влияние является как непосредственным, за счет прямого воздействия на рецепторы окситоцина и вазопрессина, так и опосредованным, за счет облегчения выделения дофамина нейронами ВПП

и активации рецепторов дофамина в ПЯ, являющегося ключевым звеном системы подкрепления. Долговременная модификация эффективности межнейронных связей может лежать в основе контрастного усиления и стабилизации нейронных отображений такого социально важного сенсорного сигнала, как запах, восприятие и запоминание которого необходимы для адекватного социального поведения.

Существующие данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что одна из основных функций центральной окситоцинергической системы заключается в объединении нескольких уровней сенсорных, моторных и эмоциональных систем регуляции социального взаимодействия [5, 11]. Известно, что в разных ядрах миндалины (одной из основных структур, определяющих участие эмоций в поведении) относительно высока плотность аксонов окситоцинергических нейронов, а на нейронах миндалины располагаются рецепторы окситоцина [11, 26]. В дальнейшем предполагается провести анализ возможных механизмов участия миндалины в функционировании нейронной сети. Некоторые механизмы функционирования нейронных сетей, включающих новую кору, базальные ганглии, гиппокампальную формацию и миндалину, рассмотрены нами ранее [140]. Отмечено, что возбудительные входы от нейронов мПФК, гиппокампа и миндалины конвергируют на шипиковых нейронах ПЯ и могут модифицироваться под действием дофамина. Судя по наличию на нейронах миндалины рецепторов окситоцина [11, 26], он может влиять на активность нейронов этой структуры и непосредственно, усиливая эффективность входа из миндалины в ПЯ.

Анализ влияния окситоцина на функционирование сложной нейронной сети, участвующей в обработке сенсорной информации, последующем принятии решений и выборе действия, может быть полезен для поиска возможностей коррекции социального поведения в случае необходимости.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Insel T.R., Young L.J. // Nat. Rev. Neurosci. 2001. V. 2. № 2. P. 129–136.
2. Hammock E.A., Young L.J. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006. V. 361. № 1476. P. 2187–2198.

3. *Leser N., Wagner S.* // Neurobiol. Learn. Mem. 2015. V. 124. P. 97–103.
4. *Lukas M., Neumann I.D.* // Behav. Brain Res. 2013. V. 251. P. 85–94.
5. *Shamay-Tsoory S.G., Abu-Akel A.* // Biol. Psychiatry. 2016. V. 79. № 3. P. 194–202.
6. *Stevenson E.L., Caldwell H.K.* // Eur. J. Neurosci. 2014. V. 40. № 9. P. 3294–3301.
7. *Steinman M.Q., Duque-Wilckens N., Trainor B.C.* // Biol. Psychiatry. 2019. V. 85. № 10. P. 792–801.
8. *Pohl T.T., Young L.J., Bosch O.J.* // Int. J. Psychophysiol. 2019. V. 136. P. 54–63.
9. *Sanchez-Andrade G., Kendrick K.M.* // Behav. Brain Res. 2009. V. 200. № 2. P. 323–335.
10. *Ferguson J.N., Young L.J., Hearn E.F., Matzuk M.M., Insel T.R., Winslow J.T.* // Nat. Genet. 2000. V. 25. № 3. P. 284–288.
11. *Oettl L.L., Kelsch W.* // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2018. V. 35. P. 55–75.
12. *Piskorowski R.A., Chevaleyre V.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2018. V. 52. P. 54–59.
13. *Силькис И.Г.* // Журн. высш. нерв. деят. 2021. Т. 71. № 2. С. 147–163.
14. *Силькис И.Г.* // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1. С. 1–14.
15. *Силькис И.Г.* // Успехи физиол. наук. 2023. Т. 57. № 2. С. 1–17.
16. *Силькис И.Г.* // Интегративная физиология. 2023. Т. 4. № 1. С. 18–42.
17. *Hung L.W., Neuner S., Polepalli J.S., Beier K.T., Wright M., Walsh J.J., Lewis E.M., Luo L., Deisseroth K., Dölen G., Malenka R.C.* // Science. 2017. V. 357. № 6358. P. 1406–1411.
18. *Resendez S.L., Namboodiri V.M.K., Otis J.M., Eckman L.E.H., Rodriguez-Romaguera J., Ung R.L., Basiri M.L., Kosyk O., Rossi M.A., Dichter G.S., Stuber G.D.* // J. Neurosci. 2020. V. 40. № 11. P. 282–295.
19. *Tang Y., Benusiglio D., Lefevre A., Hilfiger L., Althammer F., Bludau A., Hagiwara D., Baudon A., Darbon P., Schimmer J., Kirchner M.K., Roy R.K., Wang S., Eliava M., Wagner S., Oberhuber M., Conzelmann K.K., Schwarz M., Stern J.E., Leng G., Neumann I.D., Charlet A., Grinevich V.* // Nat. Neurosci. 2020. V. 23. № 9. P. 1125–1117.
20. *Anpilov S., Shemesh Y., Eren N., Harony-Nicolas H., Benjamin A., Dine J., Oliveira V.E.M., Forkosh O., Karamihalev S., Hüttl R-E., Feldman N., Berger R., Dagan A., Chen G., Neumann I.D., Wagner S., Yizhar O., Chen A.* // Neuron. 2020. V. 107. № 4. P. 644–655.e7.
21. *Boudaba C., Tasker J.G.* // Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. V. 291. № 1. P. R102–R111.
22. *Veenema A.H., Neumann I.D.* // Prog. Brain Res. 2008. V. 170. P. 261–276.
23. *Yu C.J., Zhang S.W., Tai F.D.* // Behav. Pharmacol. 2016. V. 27. № 8. P. 672–680.
24. *Smith C.J.W., Mogavero J.N., Tulimieri M.T., Veenema A.H.* // Horm. Behav. 2017. V. 93. P. 94–98.
25. *Williams A.V., Duque-Wilckens N., Ramos-Maciél S., Campi K.L., Bhela S.K., Xu C.K., Jackson K., Chini B., Pesavento P.A., Trainor B.C.* // Neuropsychopharmacology. 2020. V. 45. № 9. P. 1423–1430.
26. *Horie K., Inoue K., Nishimori K., Young L.J.* // Neuroscience. 2020. V. 448. P. 312–324.
27. *Burkett J.P., Andari E., Johnson Z.V., Curry D.C., de Waal F.B.M., Young L.J.* // Science. 2016. V. 351. № 6271. P. 375–378.
28. *Geramita M.A., Wen J.A., Rannals M.D., Urban N.N.* // J. Neurophysiol. 2020. V. 123. № 4. P. 1283–1294.
29. *Takeuchi H., Sakano H.* // Cell Mol. Life Sci. 2014. V. 71. № 16. P. 3049–3057.
30. *Pena R.R., Pereira-Caixeta A.R., Moraes M.F., Pereira G.S.* // Brain Res. Bull. 2014. V. 109. P. 151–157.
31. *Oettl L.L., Ravi N., Schneider M., Scheller M.F., Schneider P., Mitre M., da Silva Gouveia M., Fromenke R.C., Chao M.V., Young W.S., Meyer-Lindenberg A., Grinevich V., Shusterman R., Kelsch W.* // Neuron. 2016. V. 90. № 3. P. 609–621.
32. *Middleton S.J., McHugh T.J.* // Annu. Rev. Neurosci. 2020. V. 43. P. 55–72.
33. *Lunardi P., Mansk L.M.Z., Jaimes L.F., Pereira G.S.* // Brain Res Bull. 2021. V. 171. P. 56–66.
34. *Tzakis N., Holahan M.R.* // Front. Behav. Neurosci. 2019. V. 13. P. 233.
35. *Wang X., Zhan Y.* // Front. Neural Circuits. 2022. V. 16. P. 839931.
36. *Hitti F.L., Siegelbaum S.A.* // Nature. 2014. V. 508. № 7494. P. 88–92.
37. *Benoy A., Dasgupta A., Sajikumar S.* // Exp. Brain Res. 2018. V. 236. № 4. P. 919–931.
38. *Pagani J.H., Zhao M., Cui Z., Avram S.K., Caruana D.A., Dudek S.M., Young W.S.* // Mol. Psychiatry. 2015. V. 20. № 4. P. 490–499.
39. *Smith A.S., Williams Avram S.K., Cymerblit-Sabba A., Song J., Young W.S.* // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 8. P. 1137–1144.
40. *Meira T., Leroy F., Buss E.W., Oliva A., Park J., Siegelbaum S.A.* // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 4163.
41. *Watarai A., Tao K., Wang M.Y., Okuyama T.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2021. V. 68. P. 29–35.
42. *Okuyama T., Kitamura T., Roy D.S., Itohara S., Tonegawa S.* // Science. 2016. V. 353. № 6307. P. 1536–1541.
43. *Rao R.P., von Heimendahl M., Bahr V., Brecht M.* // Cell Rep. 2019. V. 27. № 12. P. 3460–3472.e3.
44. *Deng X., Gu L., Sui N., Guo J., Liang J.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. V. 116. № 33. P. 16583–16592.

45. Chiang M.C., Huang A.J.Y., Wintzer M.E., Ohshima T., McHugh T.J. // *Behav. Brain Res.* 2018. V. 354. P. 22–30.
46. Monteiro B.M., Moreira F.A., Massensini A.R., Moraes M.F., Pereira G.S. // *Hippocampus.* 2014. V. 24. № 2. P. 239–248.
47. Pereira-Caixeta A.R., Guarnieri L.O., Medeiros D.C., Mendes E.M.A.M., Ladeira L.C.D., Pereira M.T., Moraes M.F.D., Pereira G.S. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. V. 155. P. 92–103.
48. Rochefort C., Gheusi G., Vincent J.D., Lledo P.M. // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 7. P. 2679–2689.
49. Arisi G.M., Foresti M.L., Mukherjee S., Shapiro L.A. // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 227. № 2. P. 356–362.
50. Wilson D.A., Xu W., Sadrian B., Courtiol E., Cohen Y., Barnes D.C. // *Prog. Brain Res.* 2014. V. 208. P. 275–305.
51. Robinson S., Granata L., Hienz R.D., Davis C.M. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. V. 161. P. 115–121.
52. Lukas M., Toth I., Veenema A.H., Neumann I.D. // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 6. P. 916–926.
53. Peris J., MacFadyen K., Smith J.A., de Kloet A.D., Wang L., Krause E.G. // *J. Comp. Neurol.* 2017. V. 525. № 5. P. 1094–1108.
54. Tang Y., Chen Z., Tao H., Li C., Zhang X., Tang A., Liu Y. // *Neuropharmacology.* 2014. V. 77. P. 277–284.
55. Musardo S., Contestabile A., Knoop M., Baud O., Bellone C. // *Elife.* 2022. V. 11. P. e73421.
56. Love T.M. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. V. 119. P. 49–60.
57. Skuse D.H., Gallagher L. // *Trends Cogn. Sci.* 2009. V. 13. № 1. P. 27–35.
58. Keverne E.B., Curley J.P. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004. V. 14. № 6. P. 777–783.
59. Borland J.M., Grantham K.N., Aiani L.M., Frantz K.J., Albers H.E. // *Psychoneuroendocrinology.* 2018. V. 95. P. 128–137.
60. Silkis I. // *Biosystems.* 2007. V. 89. № 1–3. P. 227–235.
61. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук.* 2007. Т. 38. № 4. С. 21–38.
62. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук.* 2015. Т. 46. № 3. P. 76–92.
63. Loup F., Tribollet E., Dubois-Dauphin M., Dreifuss J.J. // *Brain Res.* 1991. V. 555. № 2. P. 220–232.
64. Groppe S.E., Gossen A., Rademacher L., Hahn A., Westphal L., Gründer G., Spreckelmeyer K.N. // *Biol. Psychiatry.* 2013. V. 74. № 3. P. 172–179.
65. Scheele D., Wille A., Kendrick K.M., Stoffel-Wagner B., Becker B., Güntürkün O., Maier W., Hurlemann R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 50. P. 20308–20313.
66. Striepens N., Matusch A., Kendrick K.M., Mihov Y., Elmenhorst D., Becker B., Lang M., Coenen H.H., Maier W., Hurlemann R., Bauer A. // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. V. 39. P. 74–87.
67. De Dreu C.K. // *Horm. Behav.* 2012. V. 61. № 3. P. 419–428.
68. Mahadevia D., Saha R., Manganaro A., Chuhma N., Ziolkowski-Blake A., Morgan A.A., Dumitriu D., Rayport S., Ansorge M.S. // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 6796.
69. Wong L.C., Wang L., D'Amour J.A., Yumita T., Chen G., Yamaguchi T., Chang B.C., Bernstein H., You X., Feng J.E., Froemke R.C., Lin D. // *Curr. Biol.* 2016. V. 26. № 5. P. 593–604.
70. Risold P.Y., Swanson L.W. // *Brain Res. Rev.* 1997. V. 24. № 2–3. P. 115–195.
71. Ino T., Yasui Y., Itoh K., Nomura S., Akiguchi T., Kameyama M., Mizuno N. // *Exp. Brain Res.* 1987. V. 68. № 1. P. 179–188.
72. Xie X.P., Wang F.Z. // *Sheng Li Xue Bao.* 1991. V. 43. № 2. P. 113–119.
73. Korzeniewska A., Kasicki S., Kamiński M., Blińska K.J. // *J. Neurosci. Methods.* 1997. V. 73. № 1. P. 49–60.
74. Song Z., Borland J.M., Larkin T.E., O'Malley M., Albers H.E. // *Psychoneuroendocrinology.* 2016. V. 74. P. 164–172.
75. Cai J., Tong Q. // *Front. Neural Circuits.* 2022. V. 16. P. 867053.
76. Morales M., Root D.H. // *Neuroscience.* 2014. V. 282. P. 60–68.
77. Tong Q., Cui X., Xu H., Zhang X., Hu S., Huang F., Xiao L. // *Mol. Psychiatry.* 2023. V. 28. № 2. P. 625–638.
78. Beier K.T., Gao X.J., Xie S., Deloach K.E., Malenka R.C., Luo L. // *Cell Rep.* 2019. V. 26. № 1. P. 159–167.e6.
79. Ntamati N.R., Luscher C. // *eNeuro.* 2016. V. 3. P. 1–12.
80. Barbano M.F., Wang H.L., Zhang S., Miranda-Barrientos J., Estrin D.J., Figueroa-González A., Liu B., Barker D.J., Morales M. // *Neuron.* 2020. V. 107. № 2. P. 368–382.e8.
81. Lin Y.T., Hsu K.S. // *Prog. Neurobiol.* 2018. V. 171. P. 1–14.
82. Caldwell H.K. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 739. P. 187–205.
83. Inoue K., Ford C.L., Horie K., Young L.J. // *J. Comp. Neurol.* 2022. V. 530. № 16. P. 2881–2900.
84. Romero-Fernandez W., Borroto-Escuela D.O., Agnati L.F., Fuxe K. // *Mol. Psychiatry.* 2013. V. 18. № 8. P. 849–850.
85. Lin Y.T., Hsieh T.Y., Tsai T.C., Chen C.C., Huang C.C., Hsu K.S. // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. № 5. P. 1218–1231.

86. *Borie A.M., Theofanopoulou C., Andari E.* // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 182. P. 121–140.
87. *Kii I., Hirahara-Owada S., Yamaguchi M., Niwa T., Koike Y., Sonamoto R., Ito H., Takahashi K., Yokoyama C., Hayashi T., Hosoya T., Watanabe Y.* // *Anal. Biochem.* 2018. V. 549. P. 174–183.
88. *Xiao L., Priest M.F., Nasenbeny J., Lu T., Kozorovitskiy Y.* // *Neuron.* 2017. V. 95. № 2. P. 368–384.
89. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук.* 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
90. *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.* // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 8. P. 2517–2535.
91. *Schiavo J.K., Valtcheva S., Bair-Marshall C.J., Song S.C., Martin K.A., Froemke R.C.* // *Nature* 2020. V. 587. № 7834. P. 426–431.
92. *Carstens K.E., Dudek S.M.* // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2019. V. 54. P. 194–199.
93. *Fang L.Y., Quan R.D., Kaba H.* // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 438. № 2. P. 133–137.
94. *Rogers-Carter M.M., Varela J.A., Gribbons K.B., Pierce A.F., McGoey M.T., Ritchey M., Christianson J.P.* // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 3. P. 404–414.
95. *Moaddab M., Hyland B.I., Brown C.H.* // *Mol. Cell Neurosci.* 2015. V. 68. P. 323–330.
96. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2002. Т. 52. № 4. С. 392–405.
97. *Ramanathan G., Cilz N.I., Kurada L., Hu B., Wang X., Lei S.* // *Neuropharmacology.* 2012. V. 63. № 7. P. 1218–1226.
98. *Owen S.F., Tuncdemir S.N., Bader P.L., Tirko N.N., Fishell G., Tsien R.W.* // *Nature.* 2013. V. 500. № 7463. P. 458–462.
99. *Maniezzi C., Talpo F., Spaiardi P., Toselli M., Biella G.* // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 178.
100. *Tirko N.N., Eyring K.W., Carcea I., Mitre M., Chao M.V., Froemke R.C., Tsien R.W.* // *Neuron.* 2018. V. 100. № 3. P. 593–608.
101. *Froemke R.C., Young L.J.* // *Annu. Rev. Neurosci.* 2021. V. 44. P. 359–381.
102. *Larriva-Sahd J.* // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 510. № 3. P. 309–350.
103. *Luo M., Fee M.S., Katz L.C.* // *Science.* 2003. V. 299. № 5610. P. 1196–1201.
104. *Vargas-Barroso V., Peña-Ortega F., Larriva-Sahd J.A.* // *Front. Neuroanat.* 2017. V. 11. P. 108.
105. *Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C., Eliava M., Khrulev S., Cetin A.H., Osten P., Schwarz M.K., Seeburg P.H., Stoop R., Grinevich V.* // *Neuron.* 2012. V. 73. № 3. P. 553–566.
106. *Vaccari C., Lolait S.J., Ostrowski N.L.* // *Endocrinology.* 1998. V. 139. № 12. P. 5015–5033.
107. *Markopoulos F., Rokni D., Gire D.H., Murthy V.N.* // *Neuron.* 2012. V. 76. № 6. P. 1175–1188.
108. *Kay L.M., Laurent G.* // *Nat. Neurosci.* 1999. V. 2. № 11. P. 1003–1009.
109. *Nakajima M., Görlich A., Heintz N.* // *Cell.* 2014. V. 159. № 2. P. 295–305.
110. *Li K., Nakajima M.* // *Cell.* 2016. V. 167. № 1. P. 60–72.
111. *Kay L.M., Sherman S.M.* // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30. № 2. P. 47–53.
112. *Silkis I.* // *Biosystems.* 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
113. *Zhao Z., Ma X., Geng Y., Zhao W., Zhou F., Wang J., Markett S., Biswal B.B., Ma Y., Kendrick K.M., Becker B.* // *Neuroimage.* 2019. V. 184. P. 781–789.
114. *Kako H., Fukumoto S., Kobayashi Y., Yokogoshi H.* // *Brain Res. Bull.* 2008. V. 75. № 5. P. 706–712.
115. *Kako H., Kobayashi Y., Yokogoshi H.* // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. V. 651. № 1–3. P. 77–82.
116. *Damsma G., Pfaus J.G., Wenkstern D., Phillips A.G., Fibiger H.C.* // *Behav. Neurosci.* 1992. V. 106. № 1. P. 181–191.
117. *Pfaus J.G., Damsma G., Wenkstern D., Fibiger H.C.* // *Brain Res.* 1995. V. 693. № 1–2. P. 21–30.
118. *Linley S.B., Gallo M.M., Vertes R.P.* // *Brain Res.* 2016. V. 1649. Pt. A. P. 110–122.
119. *Zheng J.Q.* // *Kaibogaku Zasshi.* 1994. V. 69. № 3. P. 261–269.
120. *Taxidis J., Pnevmatikakis E.A., Dorian C.C., Mylavaram A.L., Arora J.S., Samadian K.D., Hoffberg E.A., Golshani P.* // *Neuron.* 2020. V. 108. № 5. P. 984–998.e9.
121. *Veldhuizen M.G., Small D.M.* // *Chem. Senses.* 2011. V. 36. № 8. P. 747–760.
122. *Carlson K.S., Gadziola M.A., Dauster E.S., Westson D.W.* // *Curr. Biol.* 2018. V. 28. № 14. P. 2195–2205.e4.
123. *Redgrave P., Gurney K., & Reynolds J.* // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 58. № 2. P. 322–339.
124. *Domes G., Sibold M., Schulze L., Lischke A., Herpertz S.C., Heinrichs M.* // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 8. P. 1747–1753.
125. *Tollenaar M.S., Chatzimanoli M., van der Wee N.J., Putman P.* // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 9. P. 1797–1802.
126. *Le J., Zhao W., Kou J., Fu M., Zhang Y., Becker B., Kendrick K.M.* // *Psychophysiology.* 2021. V. 58. № 9. P. e13852.
127. *Tsai T.C., Fang Y.S., Hung Y.C., Hung L.C., Hsu K.S.* // *J. Biomed. Sci.* 2022. V. 29. № 1. P. 50.
128. *Harony-Nicolas H., Kay M., du Hoffmann J., Klein M.E., Bozdagi-Gunal O., Riad M., Daskalakis N.P., Sonar S., Castillo P.E., Hof P.R., Shapiro M.L., Baxter M.G., Wagner S., Buxbaum J.D.* // *eLife.* 2017. V. 6. P. e18904.

129. *Cansler H.L., In't Zandt E.E., Carlson K.S., Khan W.T., Ma M., Wesson D.W.* // *Cereb. Cortex.* 2023. V. 33. № 4. P. 1504–1526.
130. *Muzzio I.A., Kentros C., Kandel E.* // *J. Physiol.* 2009. V. 587. Pt. 12. P. 2837–2854.
131. *Plailly J., Howard J.D., Gitelman D.R., Gottfried J.A.* // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 20. P. 5257–5267.
132. *Krauel K., Pause B.M., Sojka B., Schott P., Ferstl R.* // *Chem. Senses.* 1998. V. 23. № 4. P. 423–432.
133. *Meddle S.L., Bishop V.R., Gkoumassi E., van Leeuwen F.W., Douglas A.J.* // *Endocrinology.* 2007. V. 148. № 10. P. 5095–5104.
134. *Olazábal D.E., Young L.J.* // *Horm Behav.* 2006. V. 49. № 5. P. 681–687.
135. *Ross H.E., Freeman S.M., Spiegel L.L., Ren X., Terwilliger E.F., Young L.J.* // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 5. P. 1312–1318.
136. *Lim M.M., Murphy A.Z., Young L.J.* // *J. Comp. Neurol.* 2004. V. 468. № 4. P. 555–570.
137. *Beery A.K., Lacey E.A., Francis D.D.* // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 507. № 6. P. 1847–1859.
138. *Lee W., Hiura L.C., Yang E., Broekman K.A., Ophir A.G., Curley J.P.* // *Horm. Behav.* 2019. V. 114. P. 104551.
139. *Johnson Z.V., Walum H., Jamal Y.A., Xiao Y., Keebaugh A.C., Inoue K., Young L.J.* // *Horm. Behav.* 2016. V. 79. P. 8–17.
140. *Силькис И.Г.* // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2014. Т. 64. № 1. С. 1–19.

## Possible Mechanisms of the Influence of Oxytocin and Vasopressin on Perception and Memory of Odors and on Social Behavior

I. G. Silkis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

A possible mechanism is proposed for the influence of oxytocin and vasopressin on the functioning of the neural network in the CNS, in which olfactory information is processed and stored, and which plays an important role in social behavior. The effect of these neuropeptides on postsynaptic receptors associated with Gq/11 proteins contributes to the induction of LTP of the efficacy of excitatory synaptic inputs to the main projection cells and to inhibitory interneurons in the prefrontal cortex, hippocampus, piriform cortex, anterior olfactory nucleus, olfactory bulb and nucleus accumbens, including the olfactory tubercle. As a result of disinaptic inhibition in each of the structures, the signal-to-noise ratio is improved and the transmission of strong signals through projection neurons to their target cells is facilitated. Due to the fact, that oxytocin promotes the release of dopamine by the neurons of the ventral tegmental area, the conditions for processing and memorizing olfactory information in the interconnected olfactory and hippocampal neural networks, including cortical and subcortical structures, are improved, and attention is also included in this processing. Long-term modification of the effectiveness of interneuronal connections in these networks under the influence of oxytocin and dopamine contributes to the formation and stabilization of contrasting neuronal representation of odors formed in cortical areas. Orientation of attention increases the significance of socially important olfactory stimuli and improves the conditions for the functioning of the reinforcement system necessary for adequate social behavior. Taking into account the known data on the correlation between social behavior and the density of oxytocin and vasopressin receptors on neurons of different structures, understanding the mechanisms of the influence of these neuropeptides on the functioning of the olfactory system can be useful for finding ways to correct behavior if necessary.

*Keywords: oxytocin, vasopressin, dopamine, odor processing and memory, attention, social behavior*