

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ

УДК 612.822.3

РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА В ФОРМИРОВАНИИ НЕЙРОННЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ АССОЦИАЦИЙ ОБЪЕКТ–МЕСТО В ГИППОКАМПЕ ПРИ БОДРСТВОВАНИИ И ПАРАДОКСАЛЬНОМ СНЕ

© 2021 г. И. Г. Силькис*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

Поступила в редакцию 05.01.2021 г.

После доработки 06.01.2021 г.

Принята к публикации 07.01.2021 г.

Проведен сравнительный анализ особенностей формирования нейронных отображений ассоциаций объект–место в гиппокампе в состояниях бодрствования и парадоксального сна. На активность гиппокампальных нейронов влияют супрамамиллярное, паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса. В состоянии бодрствования при прохождении сигналов из зубчатой извилины через поле СА3 в поле СА1 на нейронах этих областей формируются последовательно усложняющиеся отображения ассоциаций объект–место. Входы из супрамамиллярного ядра в зубчатую извилину и поле СА2, а также входы в поле СА2 из паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, нейроны которых выделяют вазопрессин и окситоцин, облегчают передачу сигналов в поле СА1 за счет индукции длительной потенциации эффективности связей СА3–СА2, СА2–СА1 и суммации возбуждения, поступающего из полей СА3 и СА2 на те нейроны поля СА1, связанные с префронтальной корой. Информация о запахах, поступающая в поле СА2 из обонятельной луковицы через паравентрикулярное и супраоптическое ядра, встраивается в отображения ассоциаций объект–место. При парадоксальном сне, когда передача сигналов по цепи зубчатая извилина–СА3–СА1 затруднена, входы из гипоталамических ядер способствуют облегчению длительной потенциации в каждом из звеньев цепи зубчатая извилина–СА2–СА1. Вследствие этого при парадоксальном сне улучшаются условия для формирования новых отображений ассоциаций объект–место на пирамидных нейронах поля СА2 и их клетках-мишенях в поле СА1, связанных с миндалиной. Из проведенного анализа следует, что при парадоксальном сне на нейронах гиппокампа формируются отображения ассоциаций объект–место, отличные от тех, которые образуются в состоянии бодрствования.

Ключевые слова: ядра гипоталамуса, гиппокамп, синаптическая пластичность, ассоциации объект–место, парадоксальный сон

DOI: 10.31857/S102781332102014X

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен ряд данных, свидетельствующих о важной роли парадоксального сна (ПС) для запоминания информации [1]. Недавно с помощью электрофизиологической регистрации и оптогенетической техники впервые показа-

но, что для консолидации пространственной и контекстуальной памяти необходима нейронная активность, генерируемая во время ПС [2]. Длительная депривация сна приводила к нарушению индукции длительной потенциации (ДП) в гиппокампе и пространственной памяти [3].

В наших предшествующих работах было указано на то, что процесс формирования отображений ассоциаций объект–место в активности нейронов гиппокампальной формации в состояниях бодрствования и ПС должен различаться [4, 5]. Различия обусловлены тем, что формирование ассоциаций базируется на длительных изменениях эффективности синаптической передачи между нейронами гиппокампа, зависящих от концентраций нейромодуляторов, которые в состояниях бодрствования и ПС различны [6, 7]. С учетом

Принятые сокращения: ДП – длительная потенция эффективности возбуждательного синаптического входа; ДД – длительная депрессия эффективности возбуждательного синаптического входа; ЗИ – зубчатая извилина; ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; ПН – пирамидный нейрон; ПС – парадоксальный сон; ПФК – префронтальная кора; РЕ – реуниенс (таламическое ядро средней линии); СМЯ – супрамамиллярное ядро гипоталамуса; СОЯ – супраоптическое ядро гипоталамуса; ЭК – энторинальная кора

* Адресат для корреспонденции: 117865 Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а; тел.: 495-789-38-52, e-mail: isa-silkis@mail.ru.

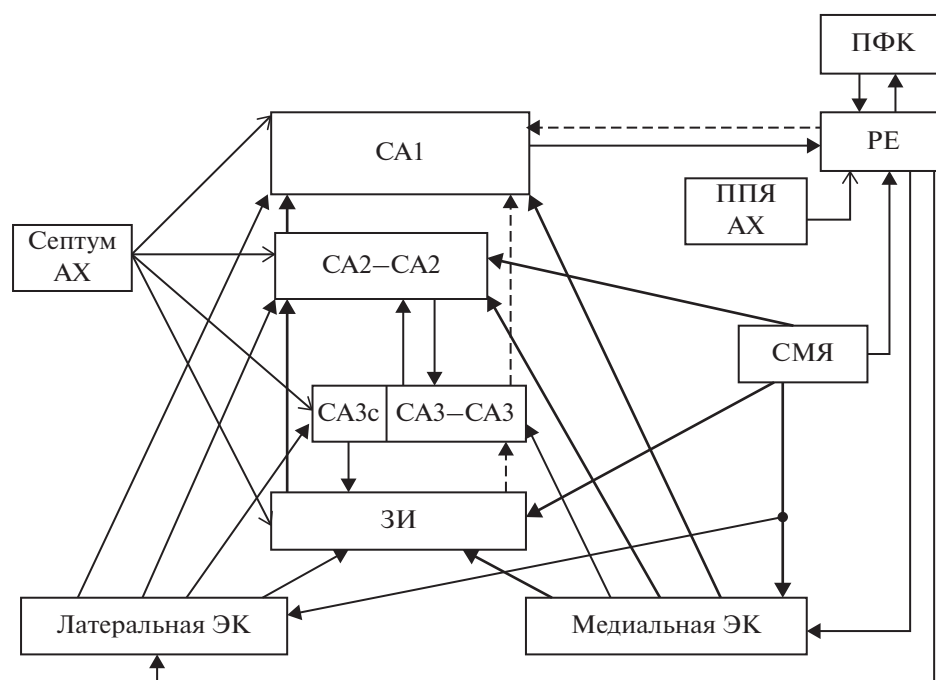


Рис. 1. Влияние супрамамиллярного ядра на прохождение сигналов через гиппокампальную формацию и формирование отображений ассоциаций объект–место на нейронах гиппокампа. ЭК — энторинальная кора; ЗИ — зубчатая извилина; CA1, CA2, CA3 — поля гиппокампа; CA2–CA2 и CA3–CA3 — связи между пирамидными нейронами поля; СМЯ — супрамамиллярное ядро гипоталамуса; ПФК — префронтальная кора; РЕ — таламическое ядро реуниенса; ППЯ — перидункулопонтинное ядро; АХ — ацетилхолин. Линии с открытыми стрелками — нейромодуляторные входы; утолщенные и пунктирные линии со стрелками — соответственно потенцированные и депрессированные входы в состоянии парадоксального сна. С целью упрощения не представлены входы из полей CA1, CA2 и CA3 обратно в ЭК, а также входы из ядра шва и голубого пятна, поскольку серотонин и норадреналин при парадоксальном сне не выделяются.

сформулированных нами правил модуляции эффективности синаптической передачи (в дальнейшем правил модуляции), было сделано заключение, что во время ПС высокая концентрация ацетилхолина, а также отсутствие серотонина и норадреналина, могут способствовать индукции длительной депрессии (ДД) эффективности передачи в каждом из звеньев классического три-синаптического пути через гиппокамп [4, 8–10]. Этот путь начинается в энторинальной коре (ЭК), из которой сигналы по перфорантным волокнам поступают в зубчатую извилину (ЗИ), затем сигналы от гранулярных клеток ЗИ по мшистым волокнам поступают в поле CA3, а из него по коллатералиям Шаффера в поле CA1. Из поля CA1 активность передается в другие структуры, а также возвращается в ЭК (рис. 1). В последнее время значительное внимание уделяется роли гиппокампального поля CA2 в процессах памяти и обучения [11–14]. На активность нейронов этого поля существенно влияют нейропептиды, выделяемые нейронами гипоталамических ядер супрамамиллярного (СМЯ), паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического (СОЯ). Анализ возможных механизмов участия этих нейропептидов в формировании нейронных отображений ассоциаций объект–место в разных полях гиппокам-

па в состоянии бодрствования проведен в предшествующей работе [15]. Ряд данных указывает на то, что в состояниях ПС и бодрствования нейроны ПВЯ и СОЯ выделяют разное количество вазопрессина и окситоцина [16–18]. Активность нейронов СМЯ в указанных функциональных состояниях также отличается [19–21].

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что для обучения и памяти необходимо взаимодействие гиппокампа с ПФК. Хотя вентральный гиппокамп (через субикулюм) проецируется непосредственно в медиальную ПФК [22], обратные проекции из этой области коры в гиппокамп отсутствуют [23]. Взаимодействие осуществляется через таламическое ядро средней линии реуниенса (РЕ) по цепи гиппокамп–медиальная ПФК–РЕ–гиппокамп [24]. Эффективность возбуждательного входа РЕ–CA1 может потенцироваться [25], что должно усилить взаимодействие этого ядра с гиппокампом.

Целью настоящей работы являлся сравнительный анализ особенностей формирования нейронных отображений ассоциаций объект–место в разных полях гиппокампа в состояниях бодрствования и ПС. Основное внимание уделено влиянию ядер гипоталамуса (СМЯ, ПВЯ и СОЯ)

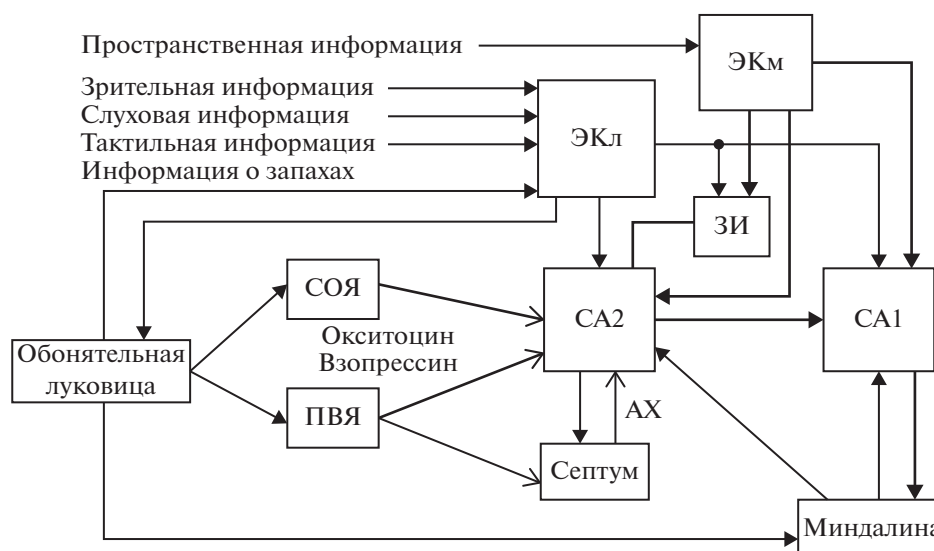


Рис. 2. Влияние ядер гипоталамуса на формирование отображений ассоциаций объект—место на нейронах гиппокампа. ПВЯ и СОЯ — паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса соответственно; ЭКм и ЭКл — медиальная и латеральная части энторинальной коры соответственно. Остальные обозначения как на рис. 1. Поле CA3 не представлено с целью упрощения.

на процессы формирования отображений ассоциаций.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОТОБРАЖЕНИЙ АССОЦИАЦИЙ ОБЪЕКТ—МЕСТО НА НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА В СОСТОЯНИИ БОДРСТВОВАНИЯ

В предшествующих работах нами проведен анализ возможных механизмов формирования отображений ассоциаций объект—место по мере продвижения сигналов из ЗИ через поля CA3 и CA2 в поле CA1 [9, 10, 15] (рис. 1). Было указано на то, что при этом на гранулярных клетках ЗИ, а также на пирамидных нейронах (ПН) полей CA3, CA2 и CA1 формируются усложняющиеся отображения ассоциаций более высоких порядков. Формированию отображений ассоциаций объект—место на нейронах полей CA2 и CA1 способствует вход из СМЯ в поле CA2, поскольку он облегчает индукцию ДП эффективности передачи в пути CA2-CA1 и суммацию возбуждения, поступающего из полей CA3 и CA2 на ПН поля CA1 [15] (рис. 1). О вовлеченности СМЯ в рабочую память и обучение, свидетельствуют данные о том, что временная инактивация СМЯ нарушает способность крыс решать задачи, требующие участия рабочей памяти [26]. В поле CA2 из обонятельной луковицы через ядра гипоталамуса ПВЯ и СОЯ поступает информация о запахах (рис. 2). Нейроны ядер ПВЯ и СОЯ синтезируют вазопрессин и окситоцин, которые оказывают существенное влияние на функционирование гиппокампа, социальное поведение и социальную память [27,

28]. Это влияние реализуется благодаря облегчающему действию вазопрессина и окситоцина на индукцию ДП эффективности синаптических входов к ПН поля CA2 [29, 30]. На индукцию ДП в поле CA1 эти нейромодуляторы не влияют, по-видимому, потому, что плотность чувствительных к вазопрессину и окситоцину рецепторов большая только в поле CA2 и верхней части поля CA3 (CA3a) [27, 31]. Благодаря облегчению индукции ДП, улучшаются условия формирования в активности нейронов поля CA2 отображений ассоциаций объект—место. По-видимому, вазопрессин способствует встраиванию информации о запахах в отображения ассоциаций объект—место на нейронах поля CA2 [15] и на их клетках-мишенях в поле CA1 (рис. 1). Авторы работы [14] полагают, что вазопрессин способствует формированию ассоциаций между обонятельными сигналами и социальными контактами, благодаря большому количеству чувствительных к нему рецепторов на ПН поля CA2.

Известные из литературы экспериментальные данные указывают на специализацию проекций CA2-CA1. Так, вход из передней части поля CA2/CA3 в заднюю часть поля CA1 играет важную роль в задаче на дискриминацию социальных стимулов и социальное узнавание, тогда как вход из передней части поля CA2/CA3 в переднюю часть поля CA1 участвует в дискриминации стимулов не связанных с социальными событиями [11]. В глубоком слое дорзальной части поля CA1 (слое CA1c), расположенном ближе к полю CA2, кодируется пространственная информация, а на нейронах вышележащего слоя CA1a, располо-

женного ближе к субикулюму, кодируется пространственная информация [12]. Эту функциональную специализацию связывают с различной организацией входов к ПН разных слоев поля СА1 [12]. Так, аксоны ПН поля СА3 оканчиваются на апикальных дендритах того ряда ПН поля СА1, который расположен ближе к слою радиатум, тогда как аксонные ветвления ПН поля СА2 оканчиваются на базальных дендритах ПН поля СА1, расположенных ближе к слою ориенс [32–35]. Вследствие этого, информация от отображений ассоциаций объект–место, сформированных на ПН полей СА2 и СА3, поступает на нейроны разных слоев поля СА1. На базальных дендритах тех ПН поля СА1, которые расположены ближе к слою ориенс и проецируются в миндалину, аксонные окончания ПН поля СА2 составляют примерно 20% всех контактов. Благодаря этим контактам, гиппокамп через миндалину может влиять на обработку информации, связанной с эмоциями и с социальным поведением [36, 37]. Базолатеральное ядро миндалины, в свою очередь, влияет на активность нейронов поля СА2 [28]. Полагают, что в активности нейронов поля СА2 уже существующее отображение пространства модулируется с учетом социальных стимулов [38]. Введение антагониста ГАМК_A рецепторов пикротоксина в базолатеральную миндалину приводило к увеличению активности ПН поля СА2 [39]. Судя по этим данным, при нормальном уровне торможения вход из миндалины препятствует чрезмерному увеличению активности ПН поля СА2. Следует отметить, что в структурах, влияющих на функционирование гиппокампа, таких как субикулюм, ядро РЕ, перегородка, а также СМЯ и ПВЯ, были обнаружены клетки, электрическая стимуляция которых могла вызывать эмоциональные реакции [40].

Показано, что разряды нейронов дорзальной части поля СА1, ядра РЕ и медиальной ПФК синхронизируются в тета-ритме, причем эта синхронизация зависит от активности нейронов ядра РЕ [41]. Инактивация НМДА рецепторов в ядре РЕ (что должно было уменьшить активность нейронов в этом ядре) нарушала когерентность в тета-ритме между ПФК и гиппокампом [41]. В результате инактивации ядра РЕ существенно уменьшалось число нейронов медиальной ПФК, чья активность была привязана по фазе к гиппокампальному тета-ритму [42]. Поскольку синхронизация активности пре- и постсинаптической клеток обеспечивает выполнение правила Хебба, она может способствовать индукции ДП. Поэтому можно ожидать, что при наличии тета-ритма будет облегчаться связь гиппокампа с другими структурами. Действительно, стимуляция в тета-ритме входа медиальной ЭК-СА1 способствовала индукции гетеросинаптической ДП на входе ядро РЕ-СА1 [43]. Повидимому, этому эффекту способствует конвер-

генция аксонных окончаний нейронов ядра РЕ и ЭК на одних и тех же участках дендритного дерева ПН поля СА1 [24]. Повреждение ядра РЕ ухудшало условия для индукции ДП в поле СА1. При этом на дендритах ПН поля СА1 не образовывались новые грибообразные шипики, а также снижалась экспрессия c-Fos в этом поле [44].

О влиянии ядра РЕ на формирование ассоциаций объект–место свидетельствуют данные о том, что временная инактивация ядра РЕ при выполнении задач на запоминание ассоциаций объект–место, как и прерывание взаимодействия гиппокампа с медиальной ПФК, препятствовали как кодированию, так и извлечению из памяти ассоциаций объект–место [45, 46]. При повреждении ядра РЕ нарушалось отображение окружающей среды на нейронах поля СА1 гиппокампа [47]. Кроме того, значительно ухудшалась долговременная память, необходимая для распознавания предмета в определенном локусе пространства [43]. При этом память на распознавание только предмета или только локуса сохранялась. Примечательно, что повреждение ядра РЕ специфически нарушало отложенную пространственную память, тогда как оно не влияет на приобретение или извлечение из памяти недавно запомненной информации [25]. Эти данные указывают на важный вклад ядра РЕ и таламо-корковой синхронизации в встраивание информации в долговременную память [25].

Привязку к тета-ритму в поле СА1 наблюдали в активности нейронов не только ядра РЕ, но и СМЯ [48]. Примечательно, что оптогенетическое отключение СМЯ уменьшало координированную активность в тета-ритме в цепи ПФК-РЕ-СА1 [48]. Эти данные указывают на вклад СМЯ в синхронизированную активность, связывающую гиппокамп с ядром РЕ и новой корой. Кроме того, после инактивации СМЯ нарушалось отображение пространственной траектории в поле СА1 и в ядре РЕ, тогда как в медиальной ПФК такого эффекта не наблюдалось [48]. Эти данные свидетельствуют в пользу влияния СМЯ на отображение пространственной информации в гиппокампе.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОТОБРАЖЕНИЙ АССОЦИАЦИЙ ОБЪЕКТ– МЕСТО НА НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА ПРИ ПАРАДОКСАЛЬНОМ СНЕ

Влияние ядер гипоталамуса на формирование ассоциаций объект–место при ПС. Имеется ряд данных, указывающих на то, что переход от медленноволнового сна к ПС является следствием изменений активности глутаматергических и ГАМКергических нейронов в заднем гипоталамусе [49]. При ПС одна часть нейронов заднего латерального гипоталамуса практически перестает разряжаться, но активность другой группы нейронов иногда даже выше, чем в состоянии бодрство-

вания [50]. Поскольку нейроны заднего гипоталамуса проецируются в структуры, напрямую иннервирующие гиппокамп, а именно, в СМЯ, ядро РЕ, перегородку и периринальную кору [51], активность каждой из указанных структур также должна измениться. Показано, что при ПС сильно активированы нейроны ЗИ, а также лимбических областей коры — передней цингулярной, ретроспленальной, медиальной энторинальной [52]. Поскольку указанные лимбические структуры участвуют в пространственной памяти, их активация при ПС может быть критичной для ее консолидации [52].

Полагают, что во время ПС к улучшению условий для перехода от кратковременной потенциации к ДП может приводить увеличение секреции нейропептидов в ядрах гипоталамуса [53]. Оно достигает суточного максимума во второй половине сна, когда преобладают фазы ПС [54]. Одним из таких ядер является СМЯ. Показано, что при ПС и в состоянии бодрствования активны разные группы нейронов СМЯ, иннервирующие разные группы клеток в гиппокампальной формации [21, 55, 56]. В состоянии бодрствования активны нейроны задней и медиальной частей СМЯ, из аксонных терминалей которых выделяется только глутамат. Они иннервируют исключительно внутренний молекулярный слой вентральной части ЗИ и слой ПН в полях СА2 и СА3а [21]. Инактивация этих нейронов СМЯ приводит к сонливости [56]. Нейроны латеральной части СМЯ, которые во время ПС выделяют глутамат и ГАМК (их число составляет 15% от общего количества клеток СМЯ [56]), участвуют в тонической активации нейронов лимбических областей [52]. В частности, они иннервируют нейроны дорзальной части ЗИ, куда поступает также возбуждение из медиальной ЭК [55]. Поскольку во время ПС активность нейронов в латеральной части СМЯ вдвое больше, чем в медиальной, полагают, что увеличение активности нейронов ЗИ при ПС связано со входом в ЗИ из латеральной части СМЯ [57]. При ПС влияние СМЯ на активность нейронов ЗИ особенно сильное [58]. Активность нейронов медиальной ЭК во время ПС также больше, чем в состоянии бодрствования, что способствует индукции ДП в синапсах ЭК-ЗИ [57].

Из проведенного ранее анализа следует, что в состоянии бодрствования глутаматергические входы из СМЯ в поле СА2 и в ЗИ способствуют увеличению активности нейронов этих областей и индукции ДП эффективности синаптической передачи в каждом из звеньев классического три-синаптического пути через гиппокамп [59]. Однако при ПС, когда передача сигналов из ЗИ в поле СА3 и из поля СА3 в поле СА1 затруднена, вход из СМЯ способствует улучшению эффективности синаптической передачи в каждом из звеньев цепи ЭК-ЗИ-СА2-СА1 в обход поля СА3 [59] (рис. 1). Из вышеизложенного следует, что вслед-

ствие различия проекций из разных частей СМЯ в гиппокамп, а также разной активности клеток в этих частях СМЯ в состояниях бодрствования и ПС, это ядро гипоталамуса по-разному влияет на функционирование гиппокампа в указанных состояниях. Поскольку при ПС активность ПН поля СА2 высока и эффективность связи СА2-СА1 потенцирована, это может способствовать улучшению условий формирования отображений ассоциаций объект-место на ПН поля СА2 и их клетках-мишенях в поле СА1.

Эффективность влияния вазопрессина и окситоцина на активность нейронов поля СА2 определяется их концентрацией, которая зависит от активности нейронов ПВЯ и СОЯ. Однако данные о концентрации вазопрессина и окситоцина в состояниях ПС и бодрствования противоречивы. С одной стороны, имеются клинические данные о том, что вазопрессин подавляет ПС [60]. Согласно другим данным, вазопрессин существенно увеличивает длительность ПС, хотя и не влияет на время появления его первого эпизода [18]. Введение вазопрессина увеличивало как время сна в целом, так и время периодов ПС во второй половине ночи [61]. У мышей с дефицитом вазопрессина ПС был выражен хуже, чем в контроле [62]. Поскольку орексин А (концентрация которого увеличена в состоянии бодрствования [63]), ингибирует активность нейронов ПВЯ, выделяющих окситоцин [16], можно полагать, что в этом состоянии концентрация вазопрессина и окситоцина меньше, чем при ПС. Косвенным свидетельством в пользу увеличения выделения вазопрессина и окситоцина при ПС могут служить данные о том, что при повреждении 45–86% нейронов ПВЯ гипоталамуса крыс значительно уменьшалось число эпизодов ПС, тогда как ритм медленно-волнового сна не менялся [17]. Как указывалось выше, вазопрессин и окситоцин облегчают индукцию ДП и благодаря этому могут способствовать формированию на нейронах поля СА2 отображений ассоциаций объект-место, включающих информацию о запахах. Если концентрация указанных нейропептидов при ПС выше, чем в состоянии бодрствования, то больше будет выраженность ДП эффективности возбудительных входов к ПН поля СА2 и выше их активность. В результате эффективность связей СА2-СА2 также может возрасти и изменятся условия формирования на ПН этого поля обобщенных отображений ассоциаций объект-место, так что они будут отличаться от тех, которые формируются в состоянии бодрствования. Поскольку при ПС информация поступает в поле СА1 преимущественно из поля СА2, а не из поля СА3, отображения ассоциаций объект-место, сформированные на ПН поля СА1, также будут отличаться от тех, которые образуются в состоянии бодрствования.

В поле СА2 поступает иннервация из миндалины [64]. Поэтому отображения ассоциаций объект–место, сформированные на нейронах этого поля при ПС будут эмоционально окрашены. Выявлен усиливающий эффект поздней фазы ПС на ранее закодированную эмоционально значимую информацию [65]. Показано также, что ПС способствует консолидации эмоциональной памяти [66]. В частности, при ПС улучшалась консолидация негативно окрашенной эмоциональной памяти, причем это улучшение коррелировало с мощностью тета-ритма в префронтальных областях и с временем нахождения в состоянии ПС [67].

Роль тета ритма и ядра РЕ в функционировании гиппокампа при ПС. При ПС, как и во время исследовательского поведения в состоянии бодрствования, разряды нейронов ядра РЕ и ПФК синхронизированы в тета-ритме (4–8 Гц). У человека при ПС генерируется гиппокампальный тета-ритм с частотой 4–7 Гц, но эти осцилляции не непрерывные, как у грызунов, а длятся по 1 с [68]. Полагают, что благодаря осцилляциям в тета-ритме, во время ПС усиливается когерентность в активности нейронов в сети, включающей гиппокамп и ПФК, и это способствует формированию памяти, включая эмоциональную [69–71]. Таким образом, ДП эффективности связи СА2–СА1 во время ПС может способствовать не только высокая активность ПН поля СА2, но и синхронизация активности ПН в этих полях. Повидимому, потенцируется эффективность только части связей СА2–СА1, так как имеются данные, что во время ПС нейроны разных слоев поля СА1 разряжаются различным образом [12, 72, 73]. Этот эффект может быть связан с разной организацией входов к ПН различных слоев поля СА1 из полей СА3 и СА2.

Поскольку при ПС разряды нейронов гиппокампа и ПФК синхронизированы [69, 70], в ритмическую активность должно быть вовлечено и ядро РЕ, связанное с каждой из этих структур. В состоянии бодрствования при исследовательском поведении тета активность способствует усилению связи гиппокампа с ПФК при участии ядра РЕ [74]. Что касается активности ПФК в состоянии ПС, то по одним данным, усиление активности лимбических структур в этом функциональном состоянии сопровождается ослаблением активности ПФК [75]. Однако согласно другим данным, дорзолатеральная ПФК активна при ПС, особенно в начале его возникновения [76].

На активность нейронов ядра РЕ влияют различные нейромодуляторы. В частности, в ядро РЕ проецируются экспрессирующие ацетилхолин нейроны педункулопонтинного и латеродорзального тегментальных ядер, которые сильно активируются при ПС [77]. Оптогенетическая стимуляция холинэргических нейронов педункулопонтинного ядра

приводила к увеличению числа эпизодов ПС [78]. Ацетилхолин увеличивает активность тормозных интернейронов в поле СА1 и вследствие этого уменьшает ответы нейронов поля СА1 на возбуждение, поступающее из поля СА3 и ядра РЕ [79] (рис. 1). В свою очередь, уменьшение эффективности связи РЕ–СА1 при ПС под влиянием ацетилхолина должно ослаблять связь ПФК с полем СА1 через ядро РЕ.

Кроме того, в ядро РЕ проецируются нейроны ядра шва, выделяющие серотонин, и нейроны голубого пятна, которые выделяют норадреналин [77, 80]. Поскольку при ПС серотонин и норадреналин практически не выделяется, это также должно привести к изменению активности нейронов ядра РЕ по сравнению с его активностью в состоянии бодрствования. Хотя характер модулирующего действия серотонина и норадреналина на функционирование ядра РЕ пока не изучен, можно полагать, что вследствие разных концентраций нейромодуляторов в состояниях бодрствования и ПС, условия для обмена информацией между гиппокампом и ПФК через ядро РЕ будут различаться.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА ФОРМИРОВАНИЯ АССОЦИАЦИЙ ОБЪЕКТ–МЕСТО ПРИ ПАРАДОКСАЛЬНОМ СНЕ С СОВРЕМЕННЫМИ ПРЕДСТАВЛЕНИЯМИ ОБ УЧАСТИИ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА В КОНСОЛИДАЦИИ ПАМЯТИ

Существуют экспериментальные свидетельства в пользу активной, а не пассивной роли сна в консолидации памяти. Они получены в основном в опытах на животных [1, 31, 81, 82], но имеются и данные, полученные на человеке [83, 84]. С помощью регистрации электрической активности и оптогенетической техники показано, что для консолидации пространственной и контекстуальной памяти требуется генерация нейронной активности во время ПС [2]. Имеются данные, что в паттернах гиппокампальной мультинейронной активности следы эпизодов реактивируются во время ПС [85]. Однако в других экспериментах не было обнаружено значительной реактивации во время ПС тех же паттернов активности в гиппокампе, что и при бодрствовании [86]. При ПС, как и в состоянии бодрствования, эффективность связей в гиппокампе меняется. Это проявляется в ДП одних связей и депотенциации других [77]. Например, в состоянии ПС эффективность синаптической связи ЗИ–СА3 меньше, а эффективность связей СА3–СА3 больше, чем при бодрствовании [78].

Одним из существенных вкладов ПС в функционирование гиппокампа является то, что в этом состоянии происходит пролиферация гранулярных клеток ЗИ взрослых крыс [89]. Избирательная депривация ПС значительно ухудшала этот эф-

фект [89–91]. Нейрогенез гранулярных клеток в ЗИ участвует в пластичности гиппокампа на протяжении всей жизни, поскольку он регулируется активностью этих клеток [92]. Показано, что нейрогенез возрастает, если клетки доводили до судорожных разрядов [93]. Новые гранулярные клетки встраиваются в уже существующие нейронные сети и играют важную роль в когнитивных процессах, накоплении в память, извлечении из памяти и консолидации памяти во время сна [94]. Поскольку при ПС влияние со стороны СМЯ приводит к повышению эффективности возбудительного входа из ЭК к гранулярным клеткам ЗИ и, следовательно, к увеличению их активности, из предлагаемого механизма следует, что высокая активность части клеток СМЯ при ПС должна способствовать нейрогенезу.

Предлагаемый нами механизм функционирования гиппокампальной формации при ПС согласуется с современными представлениями об активной роли ПС в консолидации памяти и роли синаптической пластичности в путях, связывающих разные части гиппокампальной формации между собой и с другими структурами. Согласно этому механизму, при ПС усиливается эффективность входов к гранулярным клеткам ЗИ и ПН поля СА2. Этому усилению способствует высокая активность нейронов гипоталамических ядер СМЯ, ПВЯ и СОЯ в состоянии ПС. Вследствие более высокой активности ПН поля СА2 при ПС, чем в состоянии бодрствования, должны улучшиться условия для индукции ДП эффективности связей СА2–СА2 и формирования с их участием обобщенных отображений ассоциаций объект–место. Поскольку улучшатся и условия для усиления входа СА3–СА2, в отображения ассоциаций, сформированных на ПН поля СА2 при ПС, будет включаться информация об ассоциациях, сформированных на ПН поля СА3 при участии взаимодействий СА3–СА3.

Так как при ПС информация поступает в поле СА1 преимущественно из поля СА2 (а не СА3), на ПН поля СА1 будут формироваться усложненные ассоциации объект–место, к которым будет добавляться текущая информация, продолжающая поступать в гиппокамп из ЭК и обонятельной луковицы во время ПС. В пользу формирования новых отображений ассоциаций объект–место и их консолидации во время сна могут частично свидетельствовать результаты работы [94], показавшие, что во время сна происходит связывание социальной информации с пространственным контекстом эпизода. Благодаря этому может улучшаться социальная память, которая является фундаментальным свойством, позволяющим распознавать свой вид в различных контекстах [94]. Таким образом, из проведенного анализа следует, что при ПС отображения ассоциаций объект–место, сформированные на нейронах всех частей гиппокампа

(ЗИ, полей СА3, СА2 и СА1) будут отличаться от тех, которые образуются в состоянии бодрствования. При этом не исключено, что часть нейронов реактивируется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный в настоящей работе сравнительный анализ возможных механизмов формирования отображений ассоциаций объект–место на нейронах гиппокампальной формации в состояниях бодрствования и ПС представляет интерес в связи с тем, что к настоящему времени получены экспериментальные свидетельства участия гиппокампального поля СА2 в обработке информации и формировании следов памяти, а также о роли ПС в запоминании информации. Анализируемые механизмы базируются на влиянии различных нейромодуляторов на пластические перестройки эффективности возбудительных входов к нейронам разных частей гиппокампальной формации. Поскольку в состояниях ПС и бодрствования концентрации нейромодуляторов отличаются, условия формирования отображений ассоциаций объект–место в этих состояниях также различны. Проведенный анализ позволяет полагать, что в состоянии ПС в основе существенного вклада поля СА2 в консолидацию памяти, связанной с эмоциями, включая социальную память, лежит влияние нейропептидов, выделяемых нейронами гипоталамических ядер (СМЯ, ПВЯ и СОЯ) на активность нейронов этого поля.

В связи с важной ролью поля СА2 в формировании ассоциаций объект–место, можно ожидать, что при повреждении нейронов этого поля будут наблюдаться неврологические нарушения. Действительно обнаружено, что при болезни Паркинсона, в особенности на поздних стадиях заболевания, атрофируется лимбическая система, включая поле СА2 гиппокампа, ЭК, лимбические ядра таламуса и ядра миндалины [95]. Эти структуры являются элементами сети, на нейронах которой формируются и сохраняются отображения ассоциаций объект–место. Полагают, что по атрофии клеток в поле СА2 можно дифференцировать различные нейродегенеративные стадии болезни Паркинсона [13]. Поздние стадии болезни Паркинсона могут совпадать с начинающейся болезнью Альцгеймера [95]. При болезни Альцгеймера в гиппокампе также наблюдается атрофия, особенно в полях СА2 и СА1 [96]. Полагают, что исследование изменений в поле СА2 при нейродегенеративных заболеваниях является особенно интересным в связи с важной ролью этого поля в когнитивной деятельности, особенно в социальной памяти [13]. Поскольку клетками-мишенями ПН поля СА2 являются нейроны поля СА1, было предположено, что нарушения контекстуальной памяти при болезнях Паркинсона и Альцгеймера

связаны с изменениями функционирования нейронов поля СА1 [97]. С точки зрения предлагаемого в настоящей работе механизма формирования ассоциаций объект–место, ослабление контекстуальной памяти на поздней стадии болезни Паркинсона и при болезни Альцгеймера в значительной степени может быть связано с тем, что атрофия ПН в поле СА2 препятствует формированию адекватных отображений ассоциаций объект–место как в этом поле, так и в поле СА1. Результаты настоящей работы могут быть полезны для понимания механизмов, лежащих в основе функционирования эмоциональной памяти в норме и при нейродегенеративных заболеваниях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 19-515-52001/МНТ п.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Karabulut S., Korkmaz Bayramov K., Bayramov R., Ozdemir F., Topaloglu T., Ergen E., Yazgan K., Taskiran A.S., Gogeli A. // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 361. P. 7–13.
2. Boyce R., Williams S., Adamantidis A. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. V. 44. P. 167–177.
3. Ruskin D.N., Liu C., Dunn K.E., Bazan N.G., LaHoste G.J. // *Eur. J. Neurosci.* 2004. V. 19. № 11. P. 3121–3124.
4. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2008. Т. 58. № 3. С. 261–275.
5. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2008. Т. 58. № 5. С. 521–539.
6. Gottesmann C. // *Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2002. V. 56. № 4. P. 345–354.
7. Hobson J.A., Stickgold R., Pace-Schott E.F. // *Neuroreport.* 1998. V. 9. № 3. P. R1–R14.
8. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук.* 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
9. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2009. Т. 59. № 6. С. 645–661.
10. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2011. Т. 61. № 1. С. 645–663.
11. Raam T., McAvoy K.M., Besnard A., Veenema A.H., Sahay A. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 2001.
12. Masurkar A.V., Tian C., Warren R., Reyes I., Lowes D.C., Brann D.H., Siegelbaum S.A. // *J. Neurophysiol.* 2020. V. 123. № 3. P. 980–992.
13. Pang C.C., Kiecker C., O'Brien J.T., Noble W., Chang R.C. // *Neuroscientist.* 2019. V. 25. № 2. P. 167–180.
14. Young W.S., Li J., Wersinger S.R., Palkovits M. // *Neuroscience.* 2006. V. 143. № 4. P. 1031–1039.
15. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2021. Т. 71. № 2. P. 147–163.
16. Maejima Y., Takahashi S., Takasu K., Takenoshita S., Ueta Y., Shimomura K. // *Neuroreport.* 2017. V. 28. № 6. P. 360–366.
17. Piepenbrock N., Valatx J.L., Malquarti V., Jouvet M. // *Neurosci Lett.* 1985. V. 62. № 2. P. 151–156.
18. Coculescu M., Serbanescu A., Temeli E. // *Waking Sleeping.* 1979. V. 3. № 3. P. 273–277.
19. Billwiller F., Renouard L., Clement O., Fort P., Luppi P.H. // *Brain. Struct. Funct.* 2017. V. 222. № 3. P. 1495–1507.
20. Pedersen N.P., Ferrari L., Venner A., Wang J.L., Abbott S.B.G., Vujovic N., Arrigoni E., Saper C.B., Fuller P.M. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 1405.
21. Soussi R., Zhang N., Tahtakran S., Houser C.R., Esclapez M. // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 32. № 5. P. 771–785.
22. Hoover W.B., Vertes R.P. // *Brain Struct. Funct.* 2012. V. 217. № 2. P. 191–209.
23. Larocche S., Davis S., Jay T.M. // *Hippocampus.* 2000. V. 10. № 4. P. 438–446.
24. Dolleman-van der Weel M.J., Griffin A.L., Ito H.T., Shapiro M.L., Witter M.P., Vertes R.P., Allen T.A. // *Learn. Mem.* 2019. V. 26. № 7. P. 191–205.
25. Cassel J.-C., Pereira de Vasconcelos A. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. V. 54. P. 175–196.
26. Aranda L., Santín L.J., Begega A., Aguirre J.A., Arias J.L. // *Behav. Brain Res.* 2006. V. 167. № 1. P. 156–164.
27. Cilz N.I., Cymerblit-Sabba A., Young W.S. // *Genes Brain Behav.* 2019. V. 18. № 1. P. e12535.
28. Piskorowski R.A., Chevalere V. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. V. 52. P. 54–59.
29. 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.
30. 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.
31. Stevenson E.L., Caldwell H.K. // *Horm Behav.* 2012. V. 61. № 3. P. 277–282.
32. Cui Z., Gerfen C.R., Young W.S. 3rd. // *J. Comp. Neurol.* 2013. V. 521. № 8. P. 1844–1866.
33. Dudek S.M., Alexander G.M., Farris S. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. V. 17. № 2. P. 89–102.
34. Kohara K., Pignatelli M., Rivest A.J., Jung H.Y., Kitamura T., Suh J., Frank D., Kajikawa K., Mise N., Obata Y., Wickersham I.R., Tonegawa S. // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. № 2. P. 269–279.
35. Shinohara Y., Hosoya A., Yahagi K., Ferecskó A.S., Yaguchi K., Sík A., Itakura M., Takahashi M., Hirase H. // *Eur. J. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 702–710.
36. Lee S.H., Marchionni I., Bezaire M., Varga C., Danielson N., Lovett-Barron M., Losonczy A., Soltesz I. // *Neuron.* 2014. V. 82. № 5. P. 1129–1144.
37. Okuyama T., Kitamura T., Roy D.S., Itohara S., Tonegawa S. // *Science.* 2016. V. 353. № 6307. P. 1536–1541.
38. Alexander G.M., Farris S., Pirone J.R., Zheng C., Colgin L.L., Dudek S.M. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 10300.
39. Berretta S., Benes F.M. // *Nat. Protoc.* 2006. V. 1. № 2. P. 833–839.

40. Smith D.A., Flynn J.P. // Brain Res. 1980. V. 194. № 1. P. 41–51.
41. Kafetzopoulos V., Kokras N., Sotiropoulos I., Oliveira J.F., Leite-Almeida H., Vasalou A., Sardinha V.M., Papadopoulou-Daifoti Z., Almeida O.F.X., Antoniou K., Sousa N., Dalla C. // Mol. Psychiatry. 2018. V. 23. № 3. P. 579–586.
42. Hallock H.L., Wang A., Griffin A.L. // J. Neurosci. 2016. V. 36. № 32. P. 8372–8389.
43. Vu T., Gugustea R., Leung L.S. // Brain Struct. Funct. 2020. V. 225. № 6. P. 1817–1838.
44. Klein M.M., Cholvin T., Cosquer B., Salvadori A., Le Mero J., Kourouma L., Boutillier A.L., Pereira de Vasconcelos A., Cassel J.C. // Brain Struct. Funct. 2019. V. 224. № 4. P. 1659–1676.
45. Barker G.R., Warburton E.C. // J. Neurosci. 2018. V. 38. № 13. P. 3208–3217.
46. Barker G.R., Warburton E.C. // Cereb. Cortex. 2015. V. 25. № 2. P. 472–481.
47. Cholvin T., Hok V., Giorgi L., Chaillan F.A., Poucet B. // J. Neurosci. 2018. V. 38. № 1. P. 158–172.
48. Ito H.T., Moser E.I., Moser M.B. // Neuron. 2018. V. 99. № 3. P. 576–587.e5.
49. Luppi P.H., Fort P. // Handb. Clin. Neurol. 2019. V. 160. P. 359–370.
50. Steininger T.L., Alam M.N., Gong H., Szymusiak R., McGinty D. // Brain Res. 1999. V. 840. № 1–2. P. 138–147.
51. Vertes R.P., Crane A.M., Colom L.V., Bland B.H. // J. Comp. Neurol. 1995. V. 359. № 1. P. 90–116.
52. Luppi P.H., Billwiller F., Fort P. // Curr. Opin. Neurobiol. 2017. V. 44. P. 59–64.
53. Ravassard P., Hamieh A.M., Malleret G., Salin P.A. // Neurobiol. Learn. Mem. 2015. V. 122. P. 4–10.
54. Born J., Fehm H.L. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1998. V. 106. № 3. P. 153–163.
55. Billwiller F., Renouard L., Clement O., Fort P., Luppi P.H. // Brain Struct. Funct. 2017. V. 222. № 3. P. 1495–1507.
56. Pedersen N.P., Ferrari L., Venner A., Wang J.L., Abbott S.B.G., Vujovic N., Arrigoni E., Saper C.B., Fuller P.M. // Nat. Commun. 2017. V. 8. № 1. P. 1405.
57. Renouard L., Billwiller F., Ogawa K., Clément O., Camargo N., Abdelkarim M., Gay N., Scoté-Blachon C., Touré R., Libourel P.A., Ravassard P., Salvert D., Peyron C., Claustat B., Léger L., Salin P., Malleret G., Fort P., Luppi P.H. // Sci. Adv. 2015. V. 1. № 3. P. e1400177.
58. Austin K.B., Bronzino J.D., Morgane P.J. // Exp. Brain Res. 1989. V. 77. № 3. P. 594–604.
59. Силькис И.Г., Маркевич В.А. // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 4. С. 328–337.
60. Born J., Kellner C., Uthgenannt D., Kern W., Fehm H.L. // Am. J. Physiol. 1992. V. 262. № 3. Pt. 1. P. E295–E300.
61. Perras B., Pannenberg H., Marshall L., Pietrowsky R., Born J., Lorenz Fehm H. // J. Clin. Psychopharmacol. 1999. V. 19. № 1. P. 28–36.
62. Brown M.H., Nunez A.A. // Physiol. Behav. 1989. V. 46. № 4. P. 759–762.
63. Schwartz M.D., Kilduff T.S. // Psychiatr. Clin. North Am. 2015. V. 38. № 4. P. 615–644.
64. Bertrand E., Lechowicz W., Lewandowska E., Szpak G.M., Dymecki J., Kosno-Kruszewska E., Wierzbą-Bobrowicz T. // Folia Neuropathol. 2003. V. 41. № 4. P. 197–207.
65. Sopp M.R., Michael T., Weeß H.G., Mecklinger A. // Cogn. Affect. Behav. Neurosci. 2017. V. 17. № 6. P. 1186–1209.
66. Wiesner C.D., Pulst J., Krause F., Elsner M., Baving L., Pedersen A., Prehn-Kristensen A., Göder R. // Neurobiol. Learn. Mem. 2015. V. 122. P. 131–141.
67. Nishida M., Pearsall J., Buckner R.L., Walker M.P. // Cereb. Cortex. 2009. V. 19. № 5. P. 1158–1166.
68. Cantero J.L., Atienza M., Stickgold R., Kahana M.J., Madsen J.R., Kocsis B. // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 34. P. 10897–10903.
69. Boyce R., Glasgow S.D., Williams S., Adamantidis A. // Science. 2016. V. 352. № 6287. P. 812–816.
70. Guise K.G., Shapiro M.L. // Neuron. 2017. V. 94. № 1. P. 183–192.e8.
71. Kim S.Y., Kark S.M., Daley R.T., Alger S.E., Rebouças D., Kensinger E.A., Payne J.D. // Hippocampus. 2020. V. 30. № 8. P. 829–841.
72. Mizuseki K., Diba K., Pastalkova E., Buzsáki G. // Nat. Neurosci. 2011. V. 14. № 9. P. 1174–1181.
73. Valero M., Cid E., Averkin R.G., Aguilar J., Sanchez-Aguilera A., Viney T.J., Gomez-Dominguez D., Bellistri E., la Prida de L.M. // Nat. Neurosci. 2015. V. 18. № 9. P. 1281–1290.
74. Varela C. // Front. Neural Circuits. 2014. V. 8. Article 69.
75. Scarpelli S., D'Atri A., Gorgoni M., Ferrara M., De Gennaro L. // Front. Psychol. 2015. V. 6. Article 605.
76. Kubota Y., Takasu N.N., Horita S., Kondo M., Shimizu M., Okada T., Wakamura T., Toichi M. // Brain Res. 2011. V. 1389. P. 83–92.
77. McKenna J.T., Vertes R.P. // J. Comp. Neurol. 2004. V. 480. № 2. P. 115–142.
78. Van Dort C.J., Zachs D.P., Kenny J.D., Zheng S., Goldblum R.R., Gelwan N.A., Ramos D.M., Nolan M.A., Wang K., Weng F.-Ju., Lin Y., Wilson M.A., Brown E.N. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. № 2. P. 584–589.
79. Goswamee P., McQuiston A.R. // Front. Cell Neurosci. 2019. V. 13. Article 267.
80. Varela C., Kumar S., Yang J.Y., Wilson M.A. // Brain Struct. Funct. 2014. V. 219. № 3. P. 911–929.
81. Lee S.H., Simons S.B., Heldt S.A., Zhao M., Schroeder J.P., Vellano C.P., Cowan D.P., Ramineni S., Yates C.K., Feng Y., Smith Y., Sweatt J.D., Weinshenker D., Ressler K.J., Dudek S.M., Hepler J.R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. № 39. P. 16994–16998.
82. 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.
83. Karni A., Tanne D., Rubenstein B.S., Askenasy J.J., Sagi D. // Science. 1994. V. 265. № 5172. P. 679–682.
84. Plihal W., Born J. // J. Cogn. Neurosci. 1997. V. 9. № 4. P. 534–547.
85. Louie K., Wilson M.A. // Neuron. 2001. V. 29. № 1. P. 145–156.
86. Kudrimoti H.S., Barnes C.A., McNaughton B.L. // J. Neurosci. 1999. V. 19. № 10. P. 4090–4101.

87. Abel T., Havekes R., Saletin J.M., Walker M.P. // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. № 17. P. R774–788.
88. Senzai Y., Buzsáki G. // *Neuron*. 2017. V. 93. № 3. P. 691–704.
89. Guzman-Marin R., Suntsova N., Bashir T., Nienhuis R., Szymusiak R., McGinty D. // *Sleep*. 2008. V. 31. № 2. P. 167–175.
90. López-Virgen V., Zárate-López D., Adirsch F.L., Collas-Aguilar J., González-Pérez Ó. // *Gac. Med. Mex.* 2015. V. 151. № 1. P. 99–104.
91. Mueller A.D., Meerlo P., McGinty D., Mistlberger R.E. // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2015. V. 25. P. 151–181.
92. Kempermann G., Song H., Gage F.H. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. V. 7. № 9. P. a018812.
93. Parent J.M., Yu T.W., Leibowitz R.T., Geschwind D.H., Sloviter R.S., Lowenstein D.H. // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. № 10. P. 3727–3738.
94. Sawangjit A., Kelemen E., Born J., Inostroza M. // *Front. Behav. Neurosci.* 2017. V. 11. Article 28.
95. Braak H, Braak E., Yilmazer D., de Vos R.A., Jansen E.N., Bohl J. // *J. Neural Transm. (Vienna)*. 1996. V. 103. № 4. P. 455–490.
96. Tang X., Qin Y., Wu J., Zhang M., Zhu W., Miller M.I. // *Magn. Reson. Imaging*. 2016. V. 34. № 8. P. 1087–1099.
97. Adamowicz D.H., Roy S., Salmon D.P., Galasko D.R., Hansen L.A., Masliah E., Gage F.H. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 7. P. 1675–1684.

A Role of the Hypothalamus in the Formation of Neural Representations of Object–Place Associations in the Hippocampus during Wakefulness and Paradoxical Sleep

I. G. Silkis

*Institute of Higher Nervous Activity
and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

A comparative analysis of the features of formation of neural representations of object–place associations in the hippocampus in states of wakefulness and paradoxical sleep was performed. The activity of hippocampal neurons is affected by the supramammillary, paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. In the wake state, when signals pass from the dentate gyrus through the CA3 field to the CA1 field, sequentially more complex representations of object–place associations are formed on neurons of these areas. Inputs from the supramammillary nucleus to the dentate gyrus and CA2 field, as well as inputs to the CA2 field from the paraventricular and supraoptic hypothalamic nuclei, whose neurons secrete vasopressin and oxytocin, facilitate signal transmission into the CA1 field by promoting LTP of the efficacy of CA3–CA2 and CA2–CA1 connections and summation of excitation from the CA3 and CA2 fields on those neurons of the CA1 field that are connected with the prefrontal cortex. Information about odors entering to the CA2 field from the olfactory bulb through the paraventricular and supraoptic nuclei is embedded into the representations of object–place associations. In paradoxical sleep, when the transmission of signals along the pathway dentate gyrus–CA3–CA1 is suppressed, inputs from the hypothalamic nuclei facilitate LTP in each step of the pathway dentate gyrus–CA2–CA1. As a result, during paradoxical sleep, the conditions are facilitated for the formation of new representations of object–place associations on the CA2 pyramidal neurons and their target cells in the CA1 field connected with the amygdala. It follows from performed analysis that neural representations of object–place associations formed on the hippocampal neurons during paradoxical sleep are different from those formed in the wake state.

Keywords: hypothalamic nuclei, hippocampus, synaptic plasticity, object–place associations, paradoxical sleep