

**ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО  
КОМПЛЕКСА НА РЕГУЛЯЦИЮ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
КРЫС ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ**

Бакулина Екатерина Ивановна, аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва;

Романова Ирина Дмитриевна, к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва.

Инюшкин Алексей Николаевич, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва.

В работе проводилось исследование параметров деятельности сердечно-сосудистой системы и качественный состав периферической крови у интактных и амигдалэктамированных крыс в состоянии покоя и при моделировании стресса. Для уточнения физиологического влияния центрального ядра миндалевидного комплекса в процессе реализации стресс-реакции у крыс на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: миндалина, сердечно-сосудистая система, стресс-реакция, адаптивные возможности, амигдалоэктомия, системная гемодинамика.

**THE INFLUENCE OF THE CENTRAL NUCLEUS OF THE AMYGDALA  
COMPLEX ON THE REGULATION OF SYSTEMIC HEMODYNAMICS  
OF RATS DURING THE IMPLEMENTATION OF A STRESS REACTION**

Bakulina Ekaterina Ivanovna, graduate student of the department of human and animal physiology of biological faculty, Samara National Research University;

Romanova Irina Dmitrievna, candidate of biological sciences, docent the department of human and animal physiology of biological faculty, Samara National Research University.

Inyushkin Alexey Nikolayevich, doctor of biological sciences, professor, head of the department of human and animal physiology of biological faculty, Samara National Research University.

The study of the parameters of the activity of the cardiovascular system and the qualitative composition of peripheral blood in intact and amygdalotomized rats at rest and during stress modeling was carried out. To clarify the physiological effect of the central nucleus of the amygdala complex in the process of implementing a stress reaction in rats on the activity of the cardiovascular system.

Key words: amygdala, cardiovascular system, stress response, adaptive capabilities, amygdalotomy, systemic hemodynamics.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Центральное ядро миндалевидного комплекса является частью системы «расширенная миндалина», включающая в себя центральное и медиальные ядра миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальную часть прилежащего ядра и сублентиккулярный отдел безымянной субстанции. Топографически описываемая структура локализуется в пределах базального переднего мозга. Расширенная миндалина, будучи звеном экстрагипоталамической системы кортиколиберина, оказывает физиологическое влияние на процесс инициации эмоционально-мотивированного ответа, реализуя тем самым стресс-зависимое поведение [7, 16].

Рецепторы к кортикотропин-рилизинг гормону представлены 2-мя типами с разной плотностью скопления в головном мозге: КРГ–R1 локализуется в неокортексе, обонятельном мозге, миндалевидном теле, гиппокампе, мозжечке, а значительное скопление КРГ–R2 зафиксировано в вентромедиальном ядре гипоталамуса, латеральном септуме, ядрах конечной полоски и некоторое скопление обнаружено в ядрах миндалины. Первый тип рецепторов в значительной мере управляет секрецией адренкортикотропного гормона и контролирует уровень тревожности, а

второй тип имеет центральное влияние в функционировании сердечно – сосудистой и репродуктивной систем [6, 8].

В литературе достаточно подробно показано, что на снижение выраженности стрессорного ответа оказывает деструкция центральных и латеральных ядер миндалевидного тела, а так же их обширное разрушение ведет к увеличению экспрессии мРНК кортиколиберина в миндалине и гипоталамусе [5]. Тогда как электростимулирование центральных и кортикальных ядер миндалевидного тела повышает секреторную функцию гипофизарно-надпочечниковой системы, преобразовывая направленность поведенческого ответа у животных в стрессовых ситуациях, свидетельствуя о активационном влиянии на гипоталамус. Общеизвестна взаимосвязь амигдалы с гипоталамусом по средствам сигналов норадренергических и дофаминергических ядер мозга, выступая в качестве терминального поля для взаимодействия кортиколиберина с медиаторами и нейрогормонами, замыкая тем самым регуляторный контур эмоциональной окраски поведенческой реакции на стресс [11].

Так же показано, что амигдала стимулирует систему гипофиз-надпочечники, повышая тем самым выброс глюкокортикоидов в кровь. Есть данные, что при негативных эмоциях возрастание уровня глюкокортикоидов нередко сохраняется в течение длительного времени (от 12 часов до суток). Это полноценно объясняет протяженность протекания эмоционально-стрессовых реакций и после прекращения воздействия нейrogenных факторов, вызывающих стресс [9].

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование осуществлено на 12 половозрелых самках крыс, которые на момент начала исследования находились на стадии диэструса с исключением возможности беременности подопытных животных. Масса тела самок крыс находится в интервале от 240 до 320 грамм. Животные были распределены на две группы: экспериментальную (6 особей) и контрольную (6 особей). Грызуны располагаются в двух отдельных клетках с

неограниченным доступом к пище и воде [1]. Центральная амигдалэктомия проводилась под внутрибрюшинном нембуталовым наркозом (70 мг/кг), с применением стереотаксического прибора (фиксация трех точек: верхняя челюсть и ушные проходы). Для доступа к поверхности мозга осуществляли трепанационные отверстия круглым стоматологическим бором, обозначенные по координатам структуры (Р - 1. 8 мм, L - 3. 8 мм) в соответствии с атласом мозга крыс [2]. В полученные отверстия вводился игольчатый электрод на глубину 7. 8 мм от поверхности черепа. Экспериментальной группе крыс исследуемая структура разрушалась электролитическим методом (анодный ток 0,1 А в течение 10 секунд). Контрольной группе проводилось ложное «разрушение» центральных ядер миндалины, введением электрода в отверстие черепа без воздействия анодного тока. После этого трепанационные отверстия пломбировались зубным цементом, а на кожное сечение накладывались швы, обрабатываемые йодом. Впоследствии на протяжении 7 дней осуществлялись антисептические и асептические послеоперационные мероприятия. Восстановительный период от хирургической операции до выполнения опытных исследований составил 7 дней. В течение этого периода каждая особь находилась в персональной клетке. Все экспериментальные манипуляции проводились с соблюдением общепринятых положений о биоэтике.

До и после моделирования стресса у животных регистрировали показатели артериального давления и в качестве показателя выраженности стресс-реакции исследовали соотношение разных форм лейкоцитов в мазках нативной периферической крови. Измерение кровяного давления крыс велось неинвазивным методом с применением аппарата CODA Monitor [10]. В экспериментерегистрировали пяти параметров у бодрствующих крыс: систолическое давление (СД), диастолическое давление (ДД), среднее давление (СрД), частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный объём крови (МОК), а пульсовое давление (ПД) рассчитывалась по полученным данным. Для учёта погрешности в измерениях, регистрация исходных

показателей осуществлялась несколько раз с последующим вычислением моды. Мазки нативной крови, окрашенные по методу Романовского-Гимзы (фабричный раствор краски Романовского-Гимзы, микроскопировали (объектив на 90) с иммерсией, фиксировали 200 клеток с последующим составление соотношения различных форм лейкоцитов [3].

Для имитации стресса у самок крыс использовался препарат Гидрокортизон Рихтер (Gedeon Richter Plc), вводимый в расчете 1 мг на 100 гр веса животного. Гидрокортизон – глюкокортикоидное средство с противовоспалительным действием, угнетающее функционирование и миграцию лейкоцитов при воспалении, и фагоцитарную функцию тканевых макрофагов. Используемый препарат подавляет формирование антител, за счет миграции форменных клеток крови в лимфоидную ткань, снижает количество циркулирующих Т- и В лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов. Препарат гидрокортизон характеризуется значительным дозозависимым действием на цикл метаболизма белков, жиров и углеводов. Метаболизируется в печени и выводится в форме метаболитов почками, период полураспада составляет 80-120 мин [4]. На основании времени периода полураспада препарата в полтора часа, принято решение проводить регистрацию данных спустя полтора часа после введения вещества и спустя 3 часа, что наглядно демонстрирует отсутствие (метаболизм гидрокортизона) или развитие стресс-реакции у самок крыс на фоне введения препарата.

Статистическая обработка исходного объема данных осуществлялась с использованием специализированной программы Sigma Plot 12.5 (SYSTAT Software). Для статистических расчетов проводили вычитывание следующих параметров: среднее значение выборок, ошибка среднего, медиана распределения выборки. Для сравнения выборок использовали t-тест и тест Манна – Уитни. Существенными считали различия с уровнем значимости  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Влияние центрального ядра на системную гемодинамику крыс.*

В исследовании при оценке основных параметров сердечно-сосудистой системы в покое у самок с разрушенным центральным ядром миндалевидного комплекса и у ложно оперированных крыс, было обнаружено, что у контрольных крыс в покое выше СД, ДД и СрД, что не идет в разрез опытным данным представленным в работах физиологов Sanders и Folkow с соавторами. Folkow в эксперименте осуществленном на 6-недельных спонтанно гипертензивных (SHR) крысах с двухсторонним разрушенным миндалевидным телом, а так же ложно оперированных SHR крыс не зафиксировал, рост показателей артериального давления у особей с разрушенным центральным ядром миндалевидного комплекса по сравнению с контролем [12]. Sanders осуществлял эксперимент на самцах пограничных гипертензивных крыс (BHR), разрушая и ложно разрушая центральных ядра амигдалы электрическим током, фиксировал вариации артериального давления и ЧСС в покое. Исследователь зафиксировал, что уничтожение центрального ядра достоверно уменьшает значения показателей артериального давления и ЧСС [15].

Данные относительно изменений ЧСС при разрушении центрального ядра миндалины весьма противоречивы. В серии исследований Карр с соавторами, проводившихся на новозеландских кроликах, были получены противоположные данные по изменению ЧСС при разрушении Се МК по сравнению с результатами Sanders. У животных, получавших радиочастотные поражения Се миндалевидного тела, наблюдалось значительное ослабление реакции обусловленной брадикардии на заданный стимул по сравнению с контрольными животными. Но не наблюдалось существенного влияния поражения на исходную ЧСС [14].

В журнале Brain Research в статье Zhang с соавторами (1986) описаны исследования на неанестезированных, свободно передвигающихся кошках с двухсторонней криогенной блокадой Се миндалевидного тела. Кровяное

давление показало типично двухфазные изменения (кровеное давление сначала упало, а затем поднялось) в ответ на раздражитель во время неохлаждающей пробы, при этом ЧСС постоянно снижалась. При криогенной блокаде центрального ядра артериальное давление было незначительно снижено. При этом не наблюдалось существенного влияния охлаждения на ЧСС [18].

В серии наших исследований зафиксировано, что ЧСС выше у крыс, которым была проведена центральная амигдалэктомия. Возможно, данные столь противоречивы, из-за использования значительно отличных друг от друга методик выключения центрального ядра миндалины.

В ранее упомянутом эксперименте Sanders осуществлял фиксацию значений артериального давления и ЧСС за 10 мин острого стресса и идентичного времени после него. Полученные данные в исследовании продемонстрировали снижение выраженности стресс-реакции у самцов с разрушенными центральными ядрами амигдалы, нежели у особей с нормально функционирующим миндалевидным комплексом [15].

В наших исследованиях на самках крыс при моделировании стресс-реакции, отмечено рост показателей параметров сердечно-сосудистой системы (СС, ДД, ПД и СрД) к третьему часу после введения препарата гидрокортизона у крыс с нормально функционируемой миндалиной и спад показателей у крыс опытной группы. Эти данные соотносятся не только с результатами исследований Sanders [15] и Karp [14], но и выводами исследователей Zhang [18] и Galeno с соавторами. Последний в опыте над спонтанно гипертензивными (SHR) и Вистар-Киото (WKY) крысами с разрушенными центральными ядрами миндалевидного тела, обнаружил угнетение сердечно-сосудистой реакции на острый стресс, спровоцированный шум [13].

*Влияние центрального ядра миндалевидного комплекса на процентное соотношение различных форм лейкоцитов при реализации стресс-синдрома.*

Оценивая соотношение лейкоцитарных форм в периферической крови опытных животных зарегистрированы статистически значимые изменения в процентном соотношении эозинофилов при реализации стресс-реакции: значительное падение после введения гидрокортизона с сохранением низкого уровня значения параметра на протяжении трех часов эксперимента. У контрольных самок наблюдается незначительное снижение количества эозинофилов, впрочем, исходное содержание эозинофилов в покое у контрольной группы превышает значения, зафиксированные к третьему часу эксперимента. Аналогичные данные о разрушающем воздействии дестабилизации регуляторных механизмов при реализации стресс-реакции на сердечно-сосудистую систему, а также деструктивное варьирование соотношения форменных элементов крови были получены Yang X. с соавторами [17].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты, описанные в статье, не противоречат и соответствуют данным полученным исследователями более ранним периодом времени, указывают на вовлечение центрального ядра миндалевидного комплекса в реализацию эмоционо-поведенческих реакций и сопровождающие сердечно-сосудистые изменения. И предположение, что преимущественное воздействие центрального ядра миндалевидного комплекса на сердечно-сосудистый контроль лежит на кровяном давлении, а не на регуляции сердечного ритма. Расхождения в результатах исследований с другими авторами объясняется использованием исследователями в опытах изначально больных или генетически склонных крыс к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Изменения в соотношении форм лейкоцитов, зафиксированные в варьировании количества эозинофилов: падение и сохранение уровня спустя 3 часа в крови центрально амигдалэктомированных самок крыс и незначительное уменьшение количества эозинофилов у интактных,



показывают, что у центрально амигдалэктомированных самок крыс стресс-реакция на введение гидрокортизона выражена интенсивнее.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Беляков, В.И. Лабораторные крысы: содержание, разведение, кормление и использование в биомедицинских исследованиях: учебное пособие / В.И. Беляков, Е.М. Инюшкина. – Самара: изд-во «Самарский университет», 2008. – 40 с.
2. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения: Пер. с англ. Е. Н. Живописцевой / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон; Под ред. А.С. Батуева. – М.: Высш. шк., 1991 – 399 с.
3. Воронин, Е.С. Практикум по клинической диагностике с рентгенологией: учебное пособие / Е.С. Воронин, С.П. Ковалев, Г.В. Сноз, В.И. Черкасова, А.М. Шабанов, М.В. Щукин. – М.: Инфра-м, 2014. — 336 с.
4. Гидрокортизон-Рихтер (Hydrocortisone-Richter) инструкция по применению [Электронный ресурс] / Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» – 2018. – URL: [https://www.vidal.ru/drugs/hydrocortisone-richter\\_2028](https://www.vidal.ru/drugs/hydrocortisone-richter_2028) (дата обращения: 18.05.2022).
5. Шабанов, П.Д. Кортиколибериновые механизмы подкрепления и их модуляция нейропептидами и наркогенами / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1510-1527.
6. Шабанов, П.Д. Нейрохимическая организация подкрепляющих систем мозга / П.Д. Шабанов, А.Д. Ноздрачев, В.В. Лебедев, А.А. Лебедев // Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 8. – С. 935-945.
7. Шабанов, П.Д. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 2-16.

8. Berridge, K. C. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience / K. C. Berridge, T. E. Robinson // *Brain Res. Rev.* – 1998. – Vol. 28. – P. 309-369.
9. Best, B. The Amygdala and the Emotions [Электронный ресурс] / Ben Best // *The Amygdala and the Emotions.* – 2004. – URL: <http://www.benbest.com/science/anatmind/anatmd9.html> (дата обращения: 18.05.2022).
10. CODA User's Guide [Электронный ресурс] – 2017. – URL: [https://www.kentscientific.com/Custom-Content/www/products/Files/CODA-Monitor-Users-Guide-v1\\_0.pdf](https://www.kentscientific.com/Custom-Content/www/products/Files/CODA-Monitor-Users-Guide-v1_0.pdf) (дата обращения: 19.03.2019).
11. Dimitrov, A. Differences in Neural Recovery From Acute Stress Between Cortisol Responders and Non-responders [Текст] / A. Dimitrov, K. Demin, P. Fehlner, H. Walter, S. Erk, I. M. Veer // *Front Psychiatry.* – 2018. – V. 9. – P.631.
12. Folkow, B. Influence of amygdala lesions on cardiovascular responses to altering stimuli on behaviour and on blood pressure development in spontaneously hypertensive rats / B. Folkow, M. Hallback-Nordlander, J. Martnev, C. Nordborg // *Acta Physiol. Scand.* – 1982. – V. 116. – P. 133-40.
13. Galeno, T.M. Central amygdaloid nucleus lesion attenuates exaggerated hemodynamic responses to noise stress in the spontaneously hypertensive rat / T.M. Galeno, G.W. Van Hoesen, M.J. Brody // *Brain Res.* – 1984. – V. 2. – P. 249-259.
14. Kapp, B.S. Amygdala central nucleus lesions: Effects on heart rate conditioning in the rabbit / B.S. Kapp, R.C. Frysinger, M. Gallagher, J.R. Haselton // *Physiol. Behav.* – 1979. – V. 23. – P. 1109-1117.
15. Sanders, B.J. Central amygdaloid lesions attenuate cardiovascular responses to acute stress in rats with borderline hypertension / B.J. Sanders, C. Wirtz-Nole, S.M. DeFord, B.F. Erling // *Physiol. Behav.* – 1994. – V. 56, № 4. – P. 709-713.
16. Waraczynski, M.A. The central extended amygdala network as a proposed circuit underlying reward valuation / M.A. Waraczynski // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2005. – V. 28. – P. 1-25.

17. Yang X. Relationship between quality of life and occupational stress among teachers / X. Yang, C. Ge, B. Hu, T. Chi, L. Wang // Public Health. – 2018. – V. 123, №11. – P. 750-755.
18. Zhang, J.X. Cryogenic blockade of the central nucleus of the amygdale attenuates aversively conditioned blood pressure and respiratory responses / J.X. Zhang, R.M. Harper, H.F. Ni // Brain Res. – 1986. – V. 386. – P. 136-145.