

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

Структура, функции и геноархитектоника центрального ядра миндалины мозга

А.В. Ахмадеев

Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация

Аннотация

В работе представлен обзор новейшей литературы, характеризующей центральное ядро (ЦЯ) миндалины в составе миндалевидного тела (*corpus amygdaloideum*), которое является важным звеном центральной вегетативной нервной сети. Оно появляется на ранних этапах эволюции конечного мозга, что предопределяет его солидный филогенетический возраст и объясняет гетероморфность, которая проявляется наличием в его составе ряда субъядер — медиального, промежуточного, латерального и латеро-капсулярного. В статье приводятся сведения об особенностях цитоархитектоники, нейронной организации субъядер и нейропептидах. Среди последних особое внимание уделено вазопрессину и окситоцину в связи с выявленным новым способом иннервации этими нейропептидами ЦЯ, имеющей по меньшей мере двойное происхождение: 1) из небольшой популяции нейронов, локализованных во внутриминдалекулярной порции ядра терминальной полоски, 2) происходящей из гипоталамических нейросекреторных ядер. Охарактеризованы афферентные и эфферентные связи ЦЯ. Большое количество исследований определяют медиальное субъядро как центр интеграции приходящей в ЦЯ информации и основной канал её выхода из этого ядра. При этом основным пунктом, куда следуют эфферентные связи ЦЯ, являются центры ствола мозга, осуществляющие контроль кардиоваскулярных, респираторных, метаболических и двигательных функций. Представлены сведения об основных функциях, включая регуляцию различных форм социального и пищевого поведения, вовлечения в состав функциональных систем подкрепления. Приведённые результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что ЦЯ является производным стриатального подразделения латерального ганглиозного бугра, в формировании которого ведущую роль играет экспрессия генов *Dlx5* и *Lmo4*.

Ключевые слова: миндалевидное тело; центральное ядро миндалины; цитоархитектоника; нейронная организация; связи; функции; геноархитектоника.

Как цитировать:

Ахмадеев А.В. Структура, функции и геноархитектоника центрального ядра миндалины мозга // Морфология. 2021. Т. 159, № 4. С. 137–144.
DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

Structure, function and genoarchitectonics of the brain's central amygdaloid nucleus

Azat V. Akhmadeev

Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

The review presents the latest literature describing the Central nucleus of the Amygdala complex of the brain (CE), which is an important link in the Central autonomic nervous network. It emerges in the early stages of the evolution of the telencephalon, which determines its solid phylogenetic age and explains its heteromorphy, which is manifested by the presence of several subnucleus: medial, intermediate, lateral, and laterocapsular. The review provides information about the cytoarchitectonics, neural organization of subnucleus, and neuropeptides. Among the latter, vasopressin and oxytocin received special attention in connection with the identified new way of the innervation of the amygdala complex, which has at least two origins: (1) arising from a small population of neurons localized in the intra-amygdalar portion of the bed nucleus of the stria terminalis and (2) originating from hypothalamic neurosecretory nuclei. The afferent and efferent connections of the CE are characterized. Several studies have defined the medial subnucleus as the center of the integration of incoming information to the CE and the main channel for its exit from the CE. Moreover, the center of the brainstem that controls cardiovascular, respiratory, metabolic, and motor functions is the main point where efferent connections of the CE follow. Information is provided about the main functions, including the regulation of social behavior, eating behavior, and functional reinforcement systems. The results of genetic studies indicate that CE is a derivative of the striatal division of the lateral ganglionic eminence, and its formation is influenced by the expressions of *Dlx5* and *Lmo4* genes.

Keywords: amygdala; central amygdaloid nucleus; cytoarchitectonics; neuronal organization; connections; functions; genoarchitectonic.

To cite this article:

Akhmadeev AV. Structure, function and genoarchitectonics of the central nucleus of the brain's central amygdaloid nucleus. *Morphology*. 2021;159(4):137–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110830>

Received: 15.02.2020

Accepted: 10.01.2021

Published: 29.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Центральное ядро миндалины (ЦЯ), получившее название в соответствии с топографией, которую оно занимает среди других структур миндалевидного тела (МТ) мозга, стало изучаться с середины прошлого столетия. Внимание исследователей к нему привлекли сообщения о наличии у него прямых связей с дорсальным ядром блуждающего нерва, которое причастно к регуляции вегетативных функций организма. В 1990-х гг. стало известно, что ЦЯ не является гомогенным образованием, а состоит из ряда субъядер, каждое из которых имеет особенности citoархитектоники и нейронной организации. Детальный анализ структурно-функциональной организации ЦЯ начался только в XXI в., когда стали проводиться иммунохимические и электрофизиологические исследования, а в последние годы они продолжены с помощью новых генетических технологий.

Целью обзора является систематизация данных по структурно-функциональной организации и геноархитектонике ЦЯ, учитывающих его субъядерную организацию.

Цитоархитектоника и нейронная организация субъядер центрального ядра

Представленные в статье данные характеризуют ЦЯ МТ грызунов (крыс и мышей). Предпочтение, отдаваемое исследователями, работающими с МТ, именно этим животным, объясняется особенностью устройства у них МТ, а именно: структурная организация МТ у грызунов очень удобна для проведения исследований, так как является развернутой. Многочисленные ядра, входящие в состав МТ, располагаются на большой площади, занимая всю базальную поверхность полушария, и имеют хорошо различимые границы. У животных, располагающихся на следующей филогенетической ступени (хищные), занятая ядрами МТ площадь уменьшается более чем в два раза. Это происходит за счёт того, что МТ оттесняется к медиальному углу полушария прогрессивно развивающимися филогенетически новыми структурами мозга. Это затрудняет анализ её citoархитектоники. Такая трудность многократно увеличена у человека, структуры МТ и вентрального гиппокампа которого занимают небольшую по площади территорию полушария мозга на его медиобазальной поверхности [1, 2]. Структурная организация МТ у грызунов имеет единый план строения с МТ человека и всеми остальными позвоночными [3], поэтому эти лабораторные животные широко используются при проведении исследований в различных разделах нейробиологии.

В литературе субъядра ЦЯ получили названия на основе учёта их топографии, согласно которой различают медиальное, латеральное, промежуточное и латеро-капсулярное субъядро. Наиболее полная характеристика субъядер приведена в работе И.Г. Акмаева и соавт. [4].

Самой древней частью ЦЯ является его медиальное субъядро. В его составе описаны крупные нейроны, которые являются длинноаксонными редковетвистыми типа ретикулярных. Другие субъядра ЦЯ (промежуточное, латеральное и латеро-капсулярное), появляющиеся на более поздних этапах филогенеза, формируют своеобразную надстройку над медиальным. Это предопределяет особенности их структурной организации, а именно:

1) они построены из длинноаксонных густоветвистых нейронов, появление которых происходит на более поздних этапах филогенеза;

2) аксоны их нейронов, формирующие эфферентные волокна, следуют к другим частям МТ и мозга через медиальное субъядро.

Латеральное субъядро располагается в направлении к наружной стороне от медиального, ближе к латеральной поверхности полушария. По площади оно больше медиального и образовано компактно расположенными нейронами средних размеров, цитоплазма которых содержит мелкие глыбки хроматофильной субстанции. Особенно чётко оно определяется в каудальных 2/3 ЦЯ. Перикарионы нейронов имеют овальные и сферические формы тел, от которых отходит от трёх до пяти первичных дендритов, каждый из которых, в свою очередь, имеет от трёх до шести ветвей, густо покрытых шипиками.

Между медиальным и латеральным субъядрами в ростральных частях ЦЯ определяется небольшое по площади и росто-каудальной протяжённости компактное скопление нейронов, которое получило название промежуточного субъядра. Оно хорошо выделяется на фоне медиального и латерального субъядер за счёт более плотной упаковки составляющих его нейронов и более интенсивной окраски тионином цитоплазмы нейронов. Дендриты по своей характеристике сходны с таковыми в медиальной части ЦЯ, т.е. слабо разветвлены и имеют большую протяжённость. Надёжно оно выявляется в мозгу мыши после введения в латеральную гипоталамическую область трейсера флуорогольда (fluorogold), который достигает этих нейронов ЦЯ [5]. Цитохимическими маркерами нейронов промежуточного субъядра являются кальций-связывающие белки — кальбиндин и кальрентинин, а также тирозин-гидроксилаза и мет-энкефалин.

Медиальное, промежуточное и латеральное субъядра в совокупности формируют компактное скопление нейронов, которое в нейроморфологии принято называть ядром. Латеро-капсулярное субъядро, хотя и обозначается как ядро, таковым по сути не является, так как формирующие его нейроны компактного скопления не образуют. Они располагаются между латеральным субъядром ЦЯ и продольной ассоциативной связкой, разграничивающей базолатеральную группировку структур МТ и ЦЯ. Таким образом, латеро-капсулярное субъядро — это условное обозначение участка МТ между ЦЯ и латеральным базальным ядром миндалины, на территории которого происходит анализ ноцицептивных

импульсов, приходящих из спинного мозга и ствола головного мозга [6].

Латеро-капсулярное субъядро граничит с латеральным субъядром ЦЯ и со скорлупой. Хотя граница между указанными образованиями нечёткая, всё же её можно различить в препаратах, окрашенных по Нисслию благодаря меньшей плотности клеток в латеро-капсулярном субъядре. В цитоархитектонических препаратах, окрашенных крезоловым фиолетовым, хорошо улавливается разнообразие форм и размеров перикарионов нейронов. Метод Гольджи выявляет в этой части два типа нейронов, из них 99% составляют шипиковые нейроны среднего размера.

Локализация субъядер ЦЯ имеет особенности на разных rostro-каудальных уровнях МТ [4]. В переднем отделе МТ располагаются промежуточное субъядро, медиальное с дифференциацией на дорсальную и вентральную части, латеро-капсулярное ядро, подразделяющееся на дорсальную и вентральную зоны. На ростральном уровне центрального отдела МТ — латеральное, медиальное (вентральная и дорсальная части) и латеро-капсулярное субъядра. На каудальном уровне центрального отдела МТ — латеральное, медиальное и латеро-капсулярное субъядра.

Нейромедиаторы и нейропептиды

Основным нейромедиатором в ЦЯ является гамма-аминомасляная кислота [7, 8]. В составе ЦЯ выявлены нейроны, способные синтезировать окись азота, который является газообразным нейромедиатором, оказывающим влияние на функциональную активность различных структур мозга [9]. О.А. Любашиной и соавт. в результате осуществления оригинальной серии исследований, основанной на сочетании традиционных гистохимических и современных электрофизиологических методов, получены приоритетные данные, впервые демонстрирующие модулирующее влияние ЦЯ на NO-синтезирующую активность клеток иннервируемых им кортикальных и субкортикальных областей центральной вегетативной нервной сети.

В ЦЯ выявлено большое количество разнообразных нейропептидов, которые содержатся в телах и отростках нервных клеток. Но если сведения о нейропептидах в работах прошлого столетия носили в основном констатирующий характер, то в современных исследованиях в силу расширения методических приемов их выполнения приводятся доказательства их функционального значения, рассматриваются механизмы участия в деятельности определённых функциональных систем [10].

Наибольший прогресс в наших знаниях о нейропептидах в ЦЯ произошёл в отношении вазопрессина и окситоцина. Раньше считалось, что их воздействие на нейроны осуществляется через кровь, куда они попадают из нейрогипофиза. Сегодня установлено, что и вазопрессин, и окситоцин, синтезируемые в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, доставляются

в ЦЯ аксонами нейронов указанных ядер, которые протягиваются из гипоталамической области не только к ядрам МТ, но и к ряду других структур конечного мозга [11]. Первые сведения о возможности такого транспорта нонапептидов появлялись в конце прошлого столетия на страницах журнала «Морфология» [12], но не имели прочной доказательной базы, а потому были встречены скептически. В настоящее время с помощью комплекса современных нейрогистологических методик установлено, что аксоны крупноклеточных нейросекреторных клеток достигают МТ из двух источников: внутриамигдаллярной порции ядра терминальной полоски и паравентрикулярного ядра гипоталамуса [13].

Сведения о возможности синтеза в нейронах крупноклеточных нейросекреторных ядер ряда других пептидов также проливают свет на их наличие в ЦЯ, так как они могут быть доставлены по тем же аксонам, которые приносят в ЦЯ вазопрессин и окситоцин. Так, показано, что в нейронах, синтезирующих вазопрессин, локализованы аперлин [14], галанин [15], нейроэндокринные регуляторные пептиды (NERPs) [16, 17].

Связи субъядер центрального ядра

Большее количество холодогических исследований определяют медиальное субъядро ЦЯ как центр интеграции приходящей в ЦЯ информации и основной канал её выхода из этого ядра.

Эфферентные связи медиального субъядра ЦЯ направляются к центрам ствола головного мозга: в паравентрикулярное гипоталамическое ядро, латеральную область гипоталамуса, безымянную субстанцию и ядро заднего лимба передней спайки, центральное серое вещество среднего мозга, околоручковые ядра, ретикулярное ядро покрывки моста, дорсальное ядро блуждающего нерва и ядро терминальной полоски [18–21].

Также установлено, что проекции к ростральной латеро-вентральной части продолговатого мозга, где располагаются центры, осуществляющие контроль кардиоваскулярных, респираторных, метаболических и двигательных функций, идут от различных частей конечного мозга, но самый высокий процент нейронов, являющихся источником формирования этих проекций, является ЦЯ (77%) [22]. Описаны связи медиального субъядра ЦЯ с норадренергическим центром ствола головного мозга — голубоватым ядром (*nucleus caeruleus*) и задним ядром шва, где локализуются нейроны, синтезирующие серотонин [23], а также с периакведуктальной областью среднего мозга [24]. Совокупность этих сведений позволила образно обозначить ЦЯ как контролёр ствола мозга [25]. Приведённые сведения позволяют понять важную роль ЦЯ в регуляции вегетативных и эндокринных реакций, являющихся неотъемлемой частью любых форм поведения.

Медиальное субъядро ЦЯ получает афферентные связи из латерального субъядра ЦЯ, ядра терминальной полоски, латерального базального ядра миндалины [26].

Кроме центров ствола головного мозга, афферентные связи у медиального субъядра ЦЯ существуют с таламусом и фронтальной корой [27].

Латеральное субъядро получает афферентные связи из таламуса и неокортекса, безымянной субстанции и парабрахияльного ядра ствола мозга [28]. Афферентные волокна выходят из ЦЯ через медиальное субъядро.

Основные функции центрального ядра

ЦЯ входит в состав функциональных систем, регулирующих разные формы социального поведения. Показано, что оно вовлечено в регуляцию вегетативных компонентов материнского агрессивного, а также полового поведения [29].

Нейроны ЦЯ входят в состав функциональной системы мозга (совместно с паравентрикулярным ядром гипоталамуса и прозрачной перегородкой), регулирующей пищевое поведение [30]. Его нарушение, проявляющееся в повышенной тяге к употреблению жирной пищи, приводит к развитию ожирения, в патогенезе которого задействована опиоидная система ЦЯ, формируемая опиоидными рецепторами типа μ .

Нейроны ЦЯ, экспрессирующие динорфин, участвуют в регуляции реакции стресса через опиоидную систему, формируемую рецепторами типа κ , при этом определяется колокализация с кортикотропин-рилизинг-фактором. Афферентные пути из ЦЯ в гипоталамус, содержащие два указанных нейропептида, формируют контакты с норадренергическими нейронами. При этом показано, что если колокализованы динорфин и кортикотропин-рилизинг-фактор, формирующееся поведение на стресс у крыс характеризуется активной стратегией. Если динорфин колокализован с энкефалином, формируемое поведение на стресс характеризуется пассивной стратегией [31].

Результаты исследований, выполненных традиционными нейрофизиологическими методами (регистрация поведения, введение агонистов и антагонистов рецепторов типа μ и Δ), выявили роль энкефалин-экспрессирующих нейронов ЦЯ в механизмах формирования повышенной тревожности и страха [32].

Использование современных генетических технологий для уточнения вовлечения ЦЯ в контроль состояний тревоги и страха, вероятно, из-за методических трудностей привело к противоречивым данным. Так, в экспериментах на мышах с нокаутом гена препроэнкефалина зарегистрировано повышение уровня тревожности, которая была выявлена по результатам поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте, в открытом поле, с использованием установки светлой — темной камеры и теста на принудительное плавание [33]. Реакцию нейронов ЦЯ эти авторы выявляли с помощью реакции *c-Fos*. К иным результатам привёл другой эксперимент, в котором экспрессия гена энкефалина блокировалась РНК-интерференцией (рибонуклеиновая кислота) с помощью *ShRNA* (small

hairpin RNA — малые РНК, образующие шпильки [34]). В этом эксперименте исследователи отметили анксиолитический эффект. Авторы пришли к выводу, что вопрос об участии энкефалин-экспрессирующих нейронов ЦЯ в формировании тревожности и страха требует продолжения исследований.

Установлено, что ЦЯ вовлечено в процессы подкрепления и вознаграждения [35]. Показано, что острая доза этанола повышает *c-Fos*: иммунореактивность энкефалин-экспрессирующих нейронов и высокие уровни энкефалина в ЦЯ рассматриваются как предикторы предрасположенности к развитию алкоголизма [36].

По мнению ряда авторов, ЦЯ МТ является удобным объектом для исследования механизмов развития хронического алкоголизма, так как представляет собой такой центр мозга, который вовлекается в реализацию стресс-реакций, при этом формируемые нейробиохимические сдвиги в его пептидергической и катехоламиноергической системах свидетельствуют о развитии аддиктивных расстройств. При этом показано, что энкефалин играет определённую роль на ранних стадиях аддиктивного цикла и в инициации зависимости, а кортикотропин-рилизинг-фактор — в рецидивах [37].

Геноархитектоника

Внедрение генетических технологий в морфологию позволяет получить новые данные по её малоизученному разделу — филогенезу (путём проведения сравнительных исследований у различных представителей животного мира) и онтогенезу мозга (изучением с помощью регистрации экспрессии генов, транскрипционных факторов или сигнальных молекул ранних этапов эмбриогенеза).

Главной линией генетических исследований конечного мозга является решение вопроса об источниках формирования структур мозга, а именно: являются ли они производными паллиума (плаща, покрывающего поверхность мозга) или субпаллиума. Показано, что экспрессия генов *Dlx-2* и *Nkx-2.1* происходит в субпаллиуме, в то время как *Pax-6*, *Tbr-1* и *Emx-1* — в паллиуме. Обнаружение экспрессии этих генов в структурах мозга позволяет обнаружить, производными паллиума или субпаллиума они являются.

Основательной работой, в которой проведён анализ накопленных на сегодняшний день сведений литературы по геноархитектонике СЕ, является обзорная статья М. García-López и соавт. [38]. В ней проведён анализ ключевых регуляторных генов, экспрессия которых происходит в субпаллиуме и паллиуме (*Dlx5*, *Nkx2.1*, *Lhx6*, *Lhx7/8*, *Lhx9*, *Shh*, *Gbx1*) мозга мыши на разных сроках эмбриогенеза и до 7-го дня постнатального периода. Параллельно иммуногистохимически выявлялись кальбиндин, холин-ацетилтрансфераза, нейропептид Y и соматостатин.

Полученные результаты показали, что ЦЯ формируется из субпаллиальных источников, а именно из стриатального и паллиального отделов латерального ганглиозного

возвышения, в котором происходит экспрессия таких генов, как *Dlx1/2/5*. Своеобразным маркером ЦЯ является ген *Dlx5*. Кроме того, в ЦЯ и других производных стриатального подразделения субпаллиума определяется экспрессия гена *Lmo4* из группы LIM-генов.

Нейрогенез медиального субъядра ЦЯ происходит с участием медиального ганглиозного возвышения и осуществляется путём миграции нейронов из его участка, получившего название передней педункулярной области. При этом показано, что мигрирующие нейроны дают положительную реакцию на соматостатин [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлены сведения об основных функциях ЦЯ, включая регуляцию различных форм социального и пищевого поведения, вовлечения в состав функциональных систем подкрепления. Результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что ЦЯ является производным стриатального подразделения латерального ганглиозного бугра, в формировании которого ведущую роль играет экспрессия генов *Dlx5* и *Lmo4*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amunts K., Kedo O., Kindler M., et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps // *Anat Embryol (Berl)*. 2005. Vol. 210, N 5–6. P. 343–352. doi: 10.1007/s00429-005-0025-5
- Bzdok D., Laird A.R., Zilles K., et al. An investigation of the structural, connective, and functional subspecialization in the human amygdala // *Hum Brain Mapp*. 2013. Vol. 34, N 12. P. 3247–3266. doi: 10.1002/hbm.22138
- Heimer L., Van Hoesen G.W., Trimble M., Zahm D.S. Anatomy of neuropsychiatry: the new anatomy of the basal forebrain and its implications for neuropsychiatric illness. Amsterdam: Boston Academic Press/Elsevier, 2008. 207 p.
- Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б., Шарипова Л.А. Центральное ядро миндалевидного тела мозга: цитоархитектоника, нейронная организация и связи // *Морфология*. 2003. Т. 123, № 5. С. 515–520.
- Barbier M., Fellmann D., Risold P.Y. Characterization of McDonald's intermediate part of the Central nucleus of the amygdala in the rat // *J Comp Neurol*. 2018. Vol. 526, N 14. P. 2165–2186. doi: 10.1002/cne.24470
- Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms // *Handb Exp Pharmacol*. 2015. Vol. 227. P. 261–284. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2_13
- Babaev O., Piletti Chatain C., Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry // *Exp Mol Med*. 2018. Vol. 50, N 4. P. 1–16. doi: 10.1038/s12276-018-0063-8
- Cai H., Haubensak W., Anthony T.E., Anderson D.J. Central amygdala PKC- δ (+) neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals // *Nat Neurosci*. 2014. Vol. 17, N 9. P. 1240–1248. doi: 10.1038/nn.3767
- Любашина О.А., Дорофеева А.А., Плужниченко Е.Б., Пантелеев С.С. Локализация нейронов центрального ядра миндалевидного тела, проецирующихся на область паравентрикулярного ядра гипоталамуса // *Морфология*. 2008. Т. 134, № 6. С. 73–75.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Author contribution. The author confirms the compliance of his authorship, according to international ICMJE criteria (the author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

10. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Центральное ядро миндалевидного комплекса мозга: структура, нейрохимия, связи и функции // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51, № 3. С. 69–86. doi: 10.31857/S0301179820030030

11. Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C., et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response // *Neuron*. 2012. Vol. 73, N 3. P. 553–566. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.030

12. Kalimullina L.B., Akhmadeev A.V., Nagaeva D.V. Electron microscopic characteristics of the dorsomedial nucleus of the amygdaloid body of the brain // *Neurosci Behav Physiol*. 2000. Vol. 30, N 5. P. 503–508. doi: 10.1007/BF02462606

13. Hernández-Pérez O.R., Crespo-Ramírez M., Cuza-Ferrer Y., et al. Differential activation of arginine-vasopressin receptor subtypes in the amygdaloid modulation of anxiety in the rat by arginine-vasopressin // *Psychopharmacology (Berl)*. 2018. Vol. 235, N 4. P. 1015–1027. doi: 10.1007/s00213-017-4817-0

14. De Mota N., Reaux-Le Goazigo A., El Messari S., et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. Vol. 101, N 28. P. 10464–10469. doi: 10.1073/pnas.0403518101

15. Landry M., Vila-Porcile E., Hökfelt T., Calas A. Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons // *Eur J Neurosci*. 2003. Vol. 17, N 11. P. 579–589. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02472.x

16. Fujihara H., Sasaki K., Mishiro-Sato E., et al. Molecular characterization and biological function of neuroendocrine regulatory peptide-3 in the rat // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153, N 3. P. 1377–1386. doi: 10.1210/en.2011-1539

17. Yamaguchi H., Sasaki K., Satomi Y., et al. Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 // *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282, N 36. P. 26354–26360. doi: 10.1074/jbc.M701665200

18. Bourgeois L., Gauriau C, Bernard JF. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat // *Eur J Neurosci*. 2001. Vol. 14, N 2. P. 229–255. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01640.x
19. Huber D., Veinante P., Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala // *Science*. 2005. Vol. 308, N 5719. P. 245–248. doi: 10.1126/science.1105636
20. Janak P.H., Tye K.M. From circuits to behaviour in the amygdala // *Nature*. 2015. Vol. 517, N 7534. P. 284–292. doi: 10.1038/nature14188
21. Parsons R.G., Ressler K.J. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders // *Nat Neurosci*. 2013. Vol. 16, N 2. P. 146–153. doi: 10.1038/nn.3296
22. Bowman B.R., Kumar N.N., Hassan S.F., et al. Brain sources of inhibitory input to the rat rostral ventrolateral medulla // *J Comp Neurol*. 2013. Vol. 521, N 1. P. 213–232. doi: 10.1002/cne.23175
23. Retson T.A., Van Bockstaele E.J. Coordinate regulation of noradrenergic and serotonergic brain regions by amygdala neurons // *J Chem Neuroanat*. 2013. Vol. 52. P. 9–19. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.04.003
24. Chen Y.L., Li A.H., Yeh T.H., et al. Nocistatin and nociceptin exert opposite effects on the excitability of central amygdala nucleus-periaqueductal gray projection neurons // *Mol Cell Neurosci*. 2009. Vol. 40, N 1. P. 76–88. doi: 10.1016/j.mcn.2008.09.003
25. Cardinal R.N., Parkinson J.A., Hall J., Everitt B.J. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex // *Neurosci Biobehav Rev*. 2002. Vol. 26, N 3. P. 321–352. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00007-6
26. Gilpin N.W., Herman M.A., Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders // *Biol Psychiatry*. 2015. Vol. 77, N 10. P. 859–869. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.008
27. Bienkowski M.S., Rinaman L. Common and distinct neural inputs to the medial central nucleus of the amygdala and anterior ventrolateral bed nucleus of stria terminalis in rats // *Brain Struct Funct*. 2013. Vol. 218, N 1. P. 187–208. doi: 10.1007/s00429-012-0393-6
28. Li J.N., Sheets P.L. Spared nerve injury differentially alters parabrachial monosynaptic excitatory inputs to molecularly specific neurons in distinct subregions of the central amygdala // *Pain*. 2020. Vol. 161, N 1. P. 166–176. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001691
29. Wójciak P., Remlinger-Molenda A., Rybakowski J. Rola oksytocyny i wazopresyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego i w zaburzeniach psychicznych // *Psychiatr Pol*. 2012. Vol. 46, N 6. P. 1043–1052.
30. Parker K.E., Johns H.W., Floros T.G., Will M.J. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-accumbens opioid administration // *Behav Brain Res*. 2014. Vol. 260. P. 131–138. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.014
31. Reyes B.A.S., Zhang X.Y., Dufourt E.C., et al. Neurochemically distinct circuitry regulates locus coeruleus activity during female social stress depending on coping style // *Brain Struct Funct*. 2019. Vol. 224, N 4. P. 1429–1446. doi: 10.1007/s00429-019-01837-5
32. Paretkar T., Dimitrov E. Activation of enkephalinergeric (Enk) interneurons in the central amygdala (CeA) buffers the behavioral effects of persistent pain // *Neurobiol Dis*. 2019. Vol. 124. P. 364–372. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.005
33. Kung J.C., Chen T.C., Shyu B.C., et al. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder // *J Biomed Sci*. 2010. Vol. 17, N 1. P. 29. doi: 10.1186/1423-0127-17-29
34. Poulin J.F., Bérubé P., Laforest S., Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety // *Eur J Neurosci*. 2013. Vol. 37, N 8. P. 1357–1367. doi: 10.1111/ejn.12134
35. Tseng A., Nguyen K., Hamid A., et al. The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward // *Neuropharmacology*. 2013. Vol. 73. P. 290–300. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.001
36. Karatayev O., Barson J.R., Carr A.J., et al. Predictors of ethanol consumption in adult Sprague-Dawley rats: relation to hypothalamic peptides that stimulate ethanol intake // *Alcohol*. 2010. Vol. 44, N 4. P. 323–334. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.05.002
37. Retson T.A., Hoek J.B., Sterling R.C., Van Bockstaele E.J. Amygdala neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress // *Brain Struct Funct*. 2015. Vol. 220, N 6. P. 3211–3232. doi: 10.1007/s00429-014-0851-4
38. García-López M., Abellán A., Legaz I., et al. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development // *J Comp Neurol*. 2008. Vol. 506, N 1. P. 46–74. doi: 10.1002/cne.21524
39. Marin O., Anderson S.A., Rubenstein J.L. Origin and molecular specification of striatal interneurons // *J Neurosci*. 2000. Vol. 20, N 16. P. 6063–6076. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06063.2000

REFERENCES

1. Amunts K, Kedo O, Kindler M, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;210(5-6):343–352. doi: 10.1007/s00429-005-0025-5
2. Bzdok D, Laird AR, Zilles K, et al. An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(12):3247–3266. doi: 10.1002/hbm.22138
3. Heimer L, Van Hoesen GW, Trimble M, Zahm DS. *Anatomy of neuropsychiatry: the new anatomy of the basal forebrain and its implications for neuropsychiatric illness*. Amsterdam: Boston Academic Press/Elsevier; 2008. 207 p.
4. Akmaev IG, Kalimullina LB, Sharipova LA. Central Nucleus of Brains Amygdala: cytoarchitectonic, neuron organization et connections. *Morphology*. 2003;123(5):515–520. (In Russ).
5. Barbier M, Fellmann D, Risold PY. Characterization of McDonald's intermediate part of the Central nucleus of the amygdala in the rat. *J Comp Neurol*. 2018;526(14):2165–2186. doi: 10.1002/cne.24470
6. Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:261–284. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2_13
7. Babaev O, Piletti Chatain C, Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1–16. doi: 10.1038/s12276-018-0063-8
8. Cai H, Haubensak W, Anthony TE, Anderson DJ. Central amygdala PKC- δ (+) neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals. *Nat Neurosci*. 2014;17(9):1240–1248. doi: 10.1038/nn.3767
9. Lubashina OA, Dorofeeva AA, Pluzhnicenko EB, Panteleev SS. Localization of neurons of the Central nucleus of the amygdala, projected on the area of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Morphology*. 2008;134(6):73–75. (In Russ).

10. Akhmadeev AV, Kalimullina LB. Central nucleus of Brains Amygdala: structure, neurochemistry, connections and functions. *Advances in the Physiological Sciences*. 2020;51(3):69–86. (In Russ). doi: 10.31857/S0301179820030030
11. Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*. 2012;73(3):553–566. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.030
12. Kalimullina LB, Akhmadeev AV, Nagaeva DV. Electron microscopic characteristics of the dorsomedial nucleus of the amygdaloid body of the brain. *Neurosci Behav Physiol*. 2000;30(5):503–508. doi: 10.1007/BF02462606
13. Hernández-Pérez OR, Crespo-Ramírez M, Cuza-Ferrer Y, et al. Differential activation of arginine-vasopressin receptor subtypes in the amygdaloid modulation of anxiety in the rat by arginine-vasopressin. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(4):1015–1027. doi: 10.1007/s00213-017-4817-0
14. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10464–10469. doi: 10.1073/pnas.0403518101
15. Landry M, Vila-Porcile E, Hökfelt T, Calas A. Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons. *Eur J Neurosci*. 2003;17(11):579–589. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02472.x
16. Fujihara H, Sasaki K, Mishiro-Sato E, et al. Molecular characterization and biological function of neuroendocrine regulatory peptide-3 in the rat. *Endocrinology*. 2012;153(3):1377–1386. doi: 10.1210/en.2011-1539
17. Yamaguchi H, Sasaki K, Satomi Y, et al. Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2. *J Biol Chem*. 2007;282(36):26354–26360. doi: 10.1074/jbc.M701665200
18. Bourgeois L, Gauriau C, Bernard JF. Projections from the nociceptive area of the central nucleus of the amygdala to the forebrain: a PHA-L study in the rat. *Eur J Neurosci*. 2001;14(2):229–255. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01640.x
19. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*. 2005;308(5719):245–248. doi: 10.1126/science.1105636
20. Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*. 2015;517(7534):284–292. doi: 10.1038/nature14188
21. Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci*. 2013;16(2):146–153. doi: 10.1038/nn.3296
22. Bowman BR, Kumar NN, Hassan SF, et al. Brain sources of inhibitory input to the rat rostral ventrolateral medulla. *J Comp Neurol*. 2013;521(1):213–232. doi: 10.1002/cne.23175
23. Retson TA, Van Bockstaele EJ. Coordinate regulation of noradrenergic and serotonergic brain regions by amygdalar neurons. *J Chem Neuroanat*. 2013;52:9–19. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.04.003
24. Chen YL, Li AH, Yeh TH, et al. Nocistatin and nociceptin exert opposite effects on the excitability of central amygdala nucleus-periaqueductal gray projection neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2009;40(1):76–88. doi: 10.1016/j.mcn.2008.09.003
25. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(3):321–352. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00007-6
26. Gilpin NW, Herman MA, Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;77(10):859–869. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.09.008
27. Bienkowski MS, Rinaman L. Common and distinct neural inputs to the medial central nucleus of the amygdala and anterior ventrolateral bed nucleus of stria terminalis in rats. *Brain Struct Funct*. 2013;218(1):187–208. doi: 10.1007/s00429-012-0393-6
28. Li JN, Sheets PL. Spared nerve injury differentially alters parabrachial monosynaptic excitatory inputs to molecularly specific neurons in distinct subregions of the central amygdala. *Pain*. 2020;161(1):166–176. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001691
29. Wójcicki P, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. Rola oksytocyny i wazopresyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego i w zaburzeniach psychicznych. *Psychiatr Pol*. 2012;46(6):1043–1052.
30. Parker KE, Johns HW, Floros TG, Will MJ. Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24-h food deprivation, but not following intra-accumbens opioid administration. *Behav Brain Res*. 2014;260:131–138. doi: 10.1016/j.bbr.2013.11.014
31. Reyes BAS, Zhang XY, Dufourt EC, et al. Neurochemically distinct circuitry regulates locus coeruleus activity during female social stress depending on coping style. *Brain Struct Funct*. 2019;224(4):1429–1446. doi: 10.1007/s00429-019-01837-5
32. Paretkar T, Dimitrov E. Activation of enkephalinergic (Enk) interneurons in the central amygdala (CeA) buffers the behavioral effects of persistent pain. *Neurobiol Dis*. 2019;124:364–372. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.005
33. Kung JC, Chen TC, Shyu BC, et al. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):29. doi: 10.1186/1423-0127-17-29
34. Poulin JF, Bérubé P, Laforest S, Drolet G. Enkephalin knockdown in the central amygdala nucleus reduces unconditioned fear and anxiety. *Eur J Neurosci*. 2013;37(8):1357–1367. doi: 10.1111/ejn.12134
35. Tseng A, Nguyen K, Hamid A, et al. The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward. *Neuropharmacology*. 2013;73:290–300. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.001
36. Karatayev O, Barson JR, Carr AJ, et al. Predictors of ethanol consumption in adult Sprague-Dawley rats: relation to hypothalamic peptides that stimulate ethanol intake. *Alcohol*. 2010;44(4):323–334. doi: 10.1016/j.alcohol.2010.05.002
37. Retson TA, Hoek JB, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Amygdalar neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress. *Brain Struct Funct*. 2015;220(6):3211–3232. doi: 10.1007/s00429-014-0851-4
38. García-López M, Abellán A, Legaz I, et al. Histogenetic compartments of the mouse centromedial and extended amygdala based on gene expression patterns during development. *J Comp Neurol*. 2008;506(1):46–74. doi: 10.1002/cne.21524
39. Marin O, Anderson SA, Rubenstein JL. Origin and molecular specification of striatal interneurons. *J Neurosci*. 2000;20(16):6063–6076. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-16-06063.2000

ОБ АВТОРЕ

Ахмадеев Азат Валерьевич, д.м.н., доцент;
адрес: 450000, Россия, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 8а, кв. 9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7638>;
elibrary SPIN: 8091-7392; e-mail: mpha@ufanet.ru

AUTHOR INFO

Azat V. Akhmadeev, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 8a, apt. 9, Karl Marx St., Ufa, 450000, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-7638>;
elibrary SPIN: 8091-7392; e-mail: mpha@ufanet.ru