ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 5, с. 110–117

ОБЗОРЫ

УДК 612.825.4

АВТОНОМНЫЕ ФУНКЦИИ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ

© 2021 г. В. Г. Александров[1, *], Т. Н. Кокурина[1], Г. И. Рыбакова[1], Т. С. Туманова[1, 2]

[1]ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

[2]ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: aleksandrovv@infran.ru

Поступила в редакцию 24.01.2021 г.
После доработки 04.03.2021 г.
Принята к публикации 26.05.2021 г.

Одной из ключевых проблем интегративной физиологии является роль коры больших полушарий головного мозга в контроле автономных функций. В настоящее время области автономной коры идентифицированы в медиальной префронтальной, островковой и орбитофронтальной коре. В данном обзоре рассматриваются критерии идентификации автономных областей, особенности их строения, связей с таламусом, подкорковыми и стволовыми вегетативными центрами, а также результаты нейрофизиологических экспериментов и нейровизуализационных исследований. Обсуждается вопрос о функциональной специализации автономной областей коры больших полушарий с точки зрения концепций центральной автономной сети и нейровисцеральной интеграции.

Ключевые слова: автономные функции, автономный контроль, медиальная префронтальная кора, инсулярная кора, орбитофронтальная кора, центральная автономная сеть, нейровисцеральная интеграция.

DOI: 10.31857/S0131164621050027

Проблема центрального нервного контроля автономных функций в течение многих лет была и остается важнейшей проблемой интегративной физиологии. Выяснение роли коры больших полушарий в автономном контроле – одно из приоритетных направлений исследований, которое традиционно развивалось крупнейшими российскими физиологами. Физиология коры больших полушарий находилась в центре внимания И.П. Павлова [1], в его школе впервые определены два важнейших направления исследований, которые развиваются и в настоящее время: это, во-первых, изучение роли коры в управлении функциями внутренних органов, а во-вторых, выяснение роли импульсов, исходящих из внутренних органов в работе коры головного мозга [2]. Выдающихся результатов в изучении кортикального и субкортикального представительства висцеральных систем добились В.Н. Черниговский и его сотрудники [3]. В дальнейшем на медиальной [4] и латеральной [5] поверхностях больших полушарий были идентифицированы области так называемой “автономной” коры, изучались механизмы их влияния на автономные функции [6–9]. Основной целью настоящей статьи является описание основных результатов морфологического и нейрофизиологического исследования областей автономной коры, идентифицированных к настоящему времени, а также обсуждение современных представлений об их функциональной специализации.

Критерии идентификации автономной коры

Конкретную область коры относят к числу автономных областей в том случае, если она соответствует определенным критериям [10]. Прежде всего, рассматриваемая область должна иметь достаточно широкие связи с подкорковыми и стволовыми структурами, для которых уже установлено участие в автономном контроле. Во-вторых, разрушение или фармакологическая инактивация этой области коры, а также ее электрическое или химическое раздражение должно сопровождаться изменением состояния висцеральных систем. В-третьих, при раздражении висцеральных афферентов или при прямой стимуляции той или иной группы интерорецепторов должно наблюдаться изменение нейрональной активности исследуемой области коры, что указывает на возможное поступление висцеросенсорной информации в эту область. В-четвертых, в ответ на функциональные пробы, которые вызывают изменения активности определенных афферентов, автономная кора и связанные с ней структуры реагируют изменением своей активности, кото-

рое можно обнаружить, используя современные средства нейровизуализации, например, функциональную магниторезонансную томографию (*fMRI*) [11–14]. Наконец, результаты физиологических экспериментов и исследований должны подтверждаться клиническими наблюдениями над больными с повреждениями головного мозга, затрагивающими исследуемую область коры [15, 16].

Две области, отвечающие всем перечисленным критериям, идентифицированы на медиальной и латеральной поверхностях больших полушарий. Одна из них состоит из полей медиальной префронтальной коры (*mPFC*), вторая образована полями в составе инсулярной коры (*INS*), которые также получают проекции из медиального дорсального ядра таламуса (*MD*) и, следовательно, должны быть включены в состав префронтальной коры [17]. Имеются указания на то, что области проекций *MD*, расположенные на орбитальной и фронтальной поверхностях полушария также вовлечены в контроль автономных систем.

Медиальная префронтальная кора

К автономной коре обычно относят поля *mPFC*, расположенные вокруг колена мозолистого тела. В соответствии с классификацией Бродмана у приматов и хищных это поля 24, 32, 25 и передняя часть поля 24. Для грызунов принята номенклатура с буквенным обозначением полей, в которой полю 25 соответствует инфралимбическая кора (*IL*), полю 32 – прелимбическая кора (*PL*), а полю 24 – передняя поясная кора (*ACC*). Клеточное строение *mPFC* достаточно разнообразно, но у всех видов эта область проявляет признаки мезокортекса, т.е. типа коры, переходного от изокортекса к аллокортексу [18, 19]. Она тесно связана с другими областями префронтальной коры, в частности с прилежащей вентромедиальной и задней орбитофронтальной корой (*OFC*), передней *INS*, а также с корой височной доли [20]. Для *mPFC* характерны реципрокные и очень плотные связи с вентральным стриатумом, а также с миндалевидным комплексом; прямыми наблюдениями доказано тесное функциональное взаимодействие *mPFC* с этими структурами [20–24]. На уровне промежуточного мозга *mPFC* связана с ядрами гипоталамуса (*HYP*), с ядрами ложа конечной полоски (*BNST*) и с безымянной субстанцией [25–29]. Установлено, что центральное ядро миндалевидного комплекса (*ACe*) и структуры *HYP*, получающие проекции из *mPFC*, в свою очередь, проецируются к ядру одиночного пути (*NTS*), вентромедиальной области продолговатого мозга (*VLM*) и спинальным преганглионарным нейронам [30–33]. Кроме того, *mPFC* прямо связана с центральным серым веществом (*PAG*) и с парабрахиальными ядрами моста (*PBN*), которые также проецируются к структурам продолговатого мозга [34, 35]. У крыс известны и прямые проекции из *mPFC* к *NTS* и *VLM* [35–37], у приматов такие проекции не обнаружены.

Результаты экспериментов, в которых *mPFC* подвергалась локальной электрической или химической стимуляции, показали, что эти воздействия приводят к изменениям в состоянии висцеральных систем. Так, было установлено, что локальная стимуляция *IL* крыс приводит к изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), моторной и секреторной активности желудка, изменяет паттерн дыхания [7, 38, 39]. Респираторные и циркуляторные ответы наблюдались при стимуляции прегенуальной и субкаллозальной коры анестезированных макак, причем наиболее выраженные эффекты происходили при воздействии на поле 25 [40]. Инактивация поля 25 бодрствующих обезьян агонистами ГАМК снижала артериальное давление (АД), уменьшала ЧСС и увеличивала вариабельность сердечного ритма [41]. У грызунов, инактивация *IL* микроинфузией мусцимола не оказывала влияния на состояние кардиоваскулярной системы [42], однако ее растормаживание бикукулином вызывало усиление дыхания и кровообращения [43]. Доказана возможность модулирующего влияния *mPFC* на висцеральные рефлексы. В частности, ее повреждение вызывает изменение барорефлекторной чувствительности [44], а стимуляция оказывает модулирующее действие на респираторные рефлексы Геринга–Брейера [8]. Кроме того, установлено, что кардиоваскулярные эффекты экспериментальных воздействий на *mPFC* нередко проявляются в определенном поведенческом контексте. Так, микроинъекции хлорида кобальта, “отключающие” *IL*, устраняют повышение ЧСС, вызванное иммобилизационным стрессом [45]. Показано, что *IL* модулирует реакцию паравентрикулярного ядра *HYP* на стресс, причем делает это при участии *BNST* и некоторых других структур [46]. Этот факт хорошо согласуется с данными о системе связей *IL*. Кроме того обнаружено, что повреждение *mPFC*, затрагивающее по преимуществу *IL* уменьшает условно-рефлекторное повышение ЧСС, которое происходит после предъявления сигнала, предшествующего болевому раздражению [41, 47]. В ранних работах авторов [4] есть указания на то, что электрическая стимуляция висцеральных нервов приводит к появлению коротколатентных вызванных потенциалов в *mPFC*.

В соответствии с результатами экспериментальных исследований, выполненных на животных, у пациентов с электродами, вживленными в *mPFC* по медицинским показаниям, электростимуляция задневентральных отделов *mPFC*, включая поле 25, вызывала выраженный гипотензивный эффект [48]. Исследования, выполненные на испытуемых с использованием *fMRI*, показали, что изменение активности *mPFC* слабо коррели-

рует с изменениями базового уровня ЧСС и АД [49]. Однако была обнаружена связь между активностью *mPFC* и изменениями показателей вариабельности сердечного ритма, которые наблюдались при когнитивных, двигательных или аффективных событиях [50]. Исследование эффектов функциональных проб методом *fMRI* позволили обнаружить корреляцию между активностью *mPFC* и парасимпатическим тонусом [11].

Латеральная префронтальная (инсулярная) кора

На латеральной поверхности больших полушарий префронтальная кора представлена несколькими цитоархитектоническими полями, которые у приматов расположены в антеровентральной части островковой доли (insula Reilii), у хищных погружены в глубину сильвиевой борозды, а у грызунов тяготеют к ринальной борозде [51]. В пределах инсулярной области (*INS*) поля, имеющие типичное шестислойное строение, располагаются постеродорсально. По мере перемещения в антеровентральном направлении происходит постепенное истончение и исчезновение внутреннего гранулярного слоя, гранулярные поля сменяются дисгранулярными и агранулярными [52–54]. Наличие связей с *MD* дает основания для включения агранулярных полей *INS* в состав префронтальной коры [17].

Дисгранулярные поля *INS* образуют реципрокные связи с мелкоклеточными частями вентропостеромедиального и вентропостеролатерального ядер таламуса, которые иногда объединяют в особое вентральное заднее мелкоклеточное ядро. Основные входы в это ядро образуют *PBN*, которые являются коллектором висцеросенсорной и вкусовой афферентации [55–57]. Кроме того, в это же ядро напрямую проецируются афференты, исходящие из ядер тройничного нерва, *NTS*, области A5 и некоторых других структур ствола [58]. В соответствии с этими результатами в *INS* были обнаружены нейроны, которые реагируют на стимуляцию цервикального вагуса [59], на вкусовые раздражители, растяжение желудка, стимуляцию барорецепторов дуги аорты и каротидных хеморецепторов [55]. При этом было установлено, что сенсорное представительство внутренних органов в *INS* проявляет черты висцеротопической организации.

С другой стороны, было установлено, что из *INS* исходят эфферентные проекции ко многим подкорковым и стволовым структурам, принимающим участие в контроле автономных функций, в том числе к *ACe*, *BNST*, латеральной гипоталамической области (*LHA*) и *PBN* [60–62]. Эти структуры связаны между собой, а также дают прямые нисходящие проекции к *NTS* и *VLM*. Кроме того, известны и прямые нисходящие проекции из *INS* к *NTS* [63]. Наконец, введение транссинаптических маркеров в блуждающий нерв и аортальный депрессорный нерв приводит к появлению метки в нейронах инсулярной коры [64, 65]. Этот факт свидетельствует о том, что *INS* способна модулировать рефлекторные дуги, активность которых инициируется первичными висцеральными афферентами. Установлено, что в *INS*, наряду с сенсорным, есть и моторное представительство автономных систем, поскольку, микроэлектростимуляция определенных точек внутри агранулярной *INS* крысы приводила к изменению состояния систем дыхания и кровообращения, а также желудочно-кишечного тракта [6]. Расположение этих точек внутри *INS* указывает на висцеротопическую организацию моторного представительства. Кроме того, было экспериментально доказано, что *INS* способна модулировать артериальный барорефлекс [66] и респираторные рефлексы Геринга–Брейера [8]. Таким образом, установлено, что область представительства висцеральных систем в *INS* с точки зрения ее функций является не висцеросенсорной, а скорее, висцеральной сенсорно-моторной корой.

Клинические наблюдения показали, что и у человека электрическая стимуляция или повреждение *INS* приводят к изменениям ЧСС и АД, что указывает на участие *INS* в контроле циркуляторной функции [67]. Судорожные очаги, локализованные в *INS*, могут сопровождаться, в числе прочих, висцеросенсорными и/или висцеромоторными симптомами. Висцеросенсорные симптомы могут сопровождаться гиперсаливацией, рвотой, а также обонятельными и вкусовыми ощущениями [68]. В некоторых случаях островковые судороги могут привести к иктальной брадикардии, атриовентрикулярной блокаде и асистолии [69, 70]. Исследования, выполненные с использованием *fMRI*, показали активацию *INS* в тех случаях, когда испытуемые осознавали состояние своих вегетативных функций, например, ощущали жажду, сердцебиение, растяжение разных отделов желудочно-кишечного тракта или мочевого пузыря [71]. Кроме того, было установлено, что при выполнении маневра Вальсальвы в большей степени активируется правая *INS* [72]. Для *INS* установлена латерализация автономных функций, так что правая *INS* контролирует симпатический отдел автономной нервной системы (*ANS*), а левая – парасимпатический. Согласно другим наблюдениям, реакции *INS* сопровождавшие активацию симпатического отдела *AHC* при выполнении разных маневров, регистрировались в разных частях *INS*, что свидетельствует о ее функциональной неоднородности [11].

Орбитофронтальная кора

Орбитофронтальная кора (*OFC*) разных видов имеет свои особенности по составу и строению образующих ее полей. В частности, вся *OFC* грызунов представляет собой агранулярный мезокортекс, поэтому при описании границ и внутреннего деления этой коры опираются, главным образом, на анализ ее связей, в частности с *MD*, кортикальными и подкорковыми структурами [73–75]. В *OFC* крысы обычно выделяют 5 областей, каждая из которых связана с одним из сегментов *MD* [76–78]. С дорсальным сегментом связана медиальная орбитальная область (*MO*), с латеральным – вентральная орбитальная (*VO*) и вентролатеральная (*VLO*), с центральным – латеральная (*LO*). Кроме того, установлена связь *OFC* с субмедиальным и париетальным ядрами таламуса [73, 76, 77].

Связи *OFC* к настоящему времени изучены достаточно подробно, установлено, что они охватывают практически весь мозг, за исключением, по-видимому, мозжечка и самой нижней части ствола [79]. Анализ интракортикальных связей *OFC* показывает, в частности, что она принимает сенсорные входы всех известных модальностей, включая висцеросенсорную. При этом каждая из областей *OFC* обладает характерным набором связей с другими кортикальными областями, так что, например, *MO* более плотно связана с *INS* [80], а *VLO* и *LO* связаны и с *INS* [76] и с *IL* [81]. Практически все области *OFC* связаны реципрокно с *AMG*, причем обнаружена определенная специфика в распределении этих связей, что указывает на их функциональную дифференцировку [82, 83]. В частности, *MO* наиболее тесно связана с *ACe*, а через нее с многочисленными нижележащими автономными центрами. Для других областей более характерны связи с базолатеральными отделами *AMG*. Наиболее обширные проекции в *HYP* образуют *MO* и *VO* [84], которые проецируются не только в *LHA*, но и в перифорникальную, дорсальную и заднюю части *HYP*. Проекции *DLO* в *HYP* оказались менее плотными и ограниченными *LHA*. В эту же область *HYP* проецируются нейроны *LO* [10]. Недавними исследованиями удалось подтвердить наличие хорошо выраженных проекций из *LO* и *VLO* не только к определенным, вновь идентифицированным группам нейронов внутри *HYP*, но и к *PAG* [79, 85]. Кроме того, оказалось, что те же области *HYP* и *PAG*, которые получают проекции из *OFC*, в свою очередь, посылают аксоны в *VLM*, где локализованы сети нейронов, осуществляющие контроль сердечно-сосудистой и других автономных систем [79]. Связи *OFC* с *AMG*, в особенности с *ACe*, *HYP* и *PAG* являются весомым аргументом в пользу участия *OFC* в контроле автономных функций.

Давно известно, что электростимуляция более или менее обширных зон на орбитальной поверхности больших полушарий головного мозга разных экспериментальных животных приводит к изменению активности систем дыхания, кровообращения и пищеварения [86, 87]. Вазомоторные эффекты стимуляции *OFC* очень напоминают те, которые наблюдаются при стимуляции *HYP* и, по-видимому, реализуются при его участии. К сожалению, подобные исследования не получили дальнейшего развития и экспериментальные данные об автономных эффектах локальной стимуляции отдельных областей *OFC*, также как и данные о возможном изменении электрической активности *OFC* в ответ на прямую стимуляцию интерорецепторов или висцеральных афферентов, в настоящее время отсутствуют. Результаты, полученные в электрофизиологических исследованиях, вполне убедительно свидетельствуют лишь о том, что *OFC* безусловно вовлечена в контроль автономных функций, но не могут дать ответ на вопрос о возможной специфике функций отдельных ее частей. Во всяком случае, пока нет предпосылок для четкого разделения полей *OFC* грызунов на висцеросенсорные и висцеромоторные [85], хотя подобные предположения высказывались ранее в отношении *OFC* приматов [88]. Вместе с тем, современные исследования, выполненные методом *fMRI*, не только подтвердили факт наличия у человека анатомических связей между *OFC* и *HYP*, но и установили определенные пространственные закономерности в организации этих связей [89]. Было показано, в частности что *LHA* и структуры медиального *HYP* связаны с разными частями *OFC*. Эти данные могут объяснить некоторые аспекты автономных функций *OFC* и последствия ее повреждения. Например, дорсомедиальное и переднее ядра, расположенные в медиальном *HYP*, контролируют симпатический отдел *ANS* и сами находятся под контролем медиальных областей *OFC*. Становится понятным, почему при повреждении медиальной *OFC* исчезает кожно-гальваническая реакция, обычно сопровождающая процесс принятия решений [90]. По нашему мнению, результаты морфологических и физиологических исследований доказывают, что *OFC* в целом соответствует критериям, по которым производится идентификации автономных областей коры и наряду с *mPFC* и *INS* участвует в контроле автономных функций.

Функциональная специализация областей автономной коры

Поскольку, по меньшей мере, три области коры больших полушарий могут быть идентифицированы в качестве автономной коры, закономерно возникает вопрос о специфичности их функций в

системе автономного контроля. Первоначально предполагалось, что этот вопрос можно решить в рамках дилеммы “моторная или сенсорная функция”, причем *mPFC*, в частности, инфралимбической коре, приписывались функции висцеромоторной коры, а инсулярной – висцеросенсорной. Однако экспериментальные факты противоречат этим представлениям. Известно, в частности, что висцеросенсорная информация достигает *mPFC*, а в *INS* имеется не только сенсорное, но и моторное представительство нескольких висцеральных систем. В связи с этим, неоднократно высказывалось мнение о том, что обе области автономной коры по своей функции являются скорее сенсорно-моторными [6, 10, 60, 63, 72]. С другой стороны, установлено, что в контроль автономных функций вовлечены не только области собственно автономной коры, но также моторные и соматосенсорные зоны [10, 91]. В настоящее время формируются представления о кортикальной автономной сети, в состав которой включают уже известные области автономной коры [92], и которая входит в состав более широкой иерархически организованной центральной автономной сети (*CAN*) в качестве ее верхнего уровня [11, 93, 94]. Помимо автономной коры в состав *CAN* входят уже упоминавшиеся подкорковые и стволовые структуры, связанные с автономной корой и между собой многочисленными, нередко реципрокными связями. Концепция *CAN* оказалась весьма плодотворной, поскольку она не только обобщает значительный объем экспериментальных данных, но и позволяет планировать эксперименты по исследованию механизмов, реализующих влияние автономной коры на функции внутренних органов. Однако она имеет свои ограничения, поскольку есть данные, указывающие на то, что помимо кортикальной автономной сети, в контроле автономной нервной системы, а именно ее симпатического отдела, участвует, по крайней мере, еще одна кортикальная сеть, в состав которой входят поля моторной и сенсорно-моторной коры [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плодотворность концепции *CAN* проявилась в том, что она стала основой для теории нейровисцеральной интеграции, рассматривающей иерархические сетевые модели автономного контроля [95]. В рамках этой теории, автономные функции коры рассматриваются в текущем и планируемом поведенческом контексте, в тесной связи с когнитивными и эмоциональными процессами. Такой подход требует учитывать не только автономные, но и когнитивные функции рассматриваемых областей коры, их роль в реализации эмоциональных реакций. Эта теория рассматривает полифункциональную *INS* как висцеральную сенсорномоторную область, которая, кроме того, формирует представление о внутреннем состоянии тела и задействована в широком спектре перцептивных, когнитивных и эмоциональных задач. Висцеральная сенсорномоторная *mPFC* связывается с функциями представления о состоянии организма, а также с функцией выбора волевого действия или эмоции. Наконец, *OFC* интегрирует сенсорную информацию и через *HYP* влияет на выход из *CAN*, регулируя его на основе концептуального понимания текущего сенсорного входа. Таким образом, в настоящее время формируется принципиально новый, более широкий подход к пониманию роли префронтальной коры в управлении функциями внутренних органов. Этот подход предоставляет новые возможности для интерпретации имеющихся экспериментальных данных и планирования дальнейших исследований, направленных на выяснение механизмов, обеспечивающих вовлечение префронтальной коры в автономный контроль.

Финансирование работы. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы по Программе “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” Тема 64.1 (0134-2019-0001) “Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов”.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Павлов И.П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.–Л.: Госиздат, 1927. 372 с.
2. *Быков К.М.* Кора головного мозга и внутренние органы. М.–Л.: Медгиз, 1947. 283 с.
3. *Черниговский В.Н.* Морфофизиологическая структура интероцептивного анализатора и некоторые особенности его работы // Вестник АМН СССР. 1959. № 4. С. 3.
4. *Беллер Н.Н.* Висцеральное поле лимбической коры. Организация эфферентной функции. Л.: Наука, 1977. 160 с.
5. *Александров В.Г., Александрова Н.П.* Респираторные эффекты локального раздражения инсулярной коры головного мозга крысы // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 4. С. 316.
6. *Bagaev V., Aleksandrov V.* Visceral-related area in the rat insular cortex // Auton. Neurosci. 2006. V. 125. № 1–2. P. 16.
7. *Alexandrov V.G., Ivanova T.G., Alexandrova N.P.* Prefrontal control of respiration // J. Physiol. Pharmacol. 2007. V. 58. Suppl 5. Pt 1. P. 17.
8. *Aleksandrov V.G., Mercuriev V.A., Ivanova T.G., Tarasievich A.A., Aleksandrova N.P.* Cortical control of Her-

ing-Breuer reflexes in anesthetized rats // Eur. J. Med. Res. 2009. V. 14. Suppl 4. P. 1.

9. *Busygina I.I., Aleksandrov V.G., Lyubashina O.A., Panteleev S.S.* Effects of stimulation of the insular cortex on execution of the antrofundal reflex in conscious dogs // Neurosci. Behav. Physiol. 2010. V. 40. № 4. P. 375.
10. *Cechetto D.F., Saper C.B.* Role of the cerebral cortex in autonomic function / Central Regulation of Autonomic Functions. N.Y.: Oxford University Press, 1990. P. 208.
11. *Sklerov M., Dayan E., Browner N.* Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications // Clin. Auton. Res. 2019. V. 29. № 6. P. 555.
12. *Macey P.M., Ogren J.A., Kumar R., Harper R.M.* Functional Imaging of Autonomic Regulation: Methods and key findings // Front. Neurosci. 2016. V. 9. P. 513.
13. *Kimmerly D.S.* A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control // Auton. Neurosci. 2017. V. 207. P. 10.
14. *Sclocco R., Beissner F., Bianciardi M. et al.* Challenges and opportunities for brainstem neuroimaging with ultrahigh field MRI // Neuroimage. 2018. V. 168. P. 412.
15. *Takahashi C., Hinson H.E., Baguley I.J.* Autonomic dysfunction syndromes after acute brain injury // Handb. Clin. Neurol. 2015. V. 128. P. 539.
16. *Chen M.H., Lu C.H., Chen P.C. et al.* Association Between Autonomic Impairment and Structural Deficit in Parkinson Disease // Medicine (Baltimore). 2016. V. 95. № 11. P. 3086.
17. *Leonard C.M.* Finding prefrontal cortex in the rat // Brain Res. 2016. V. 1645. P. 1.
18. *Alexander L., Clarke H.F., Roberts A.C.* A Focus on the functions of area 25 // Brain Sci. 2019. V. 9. № 6. P. 129.
19. *Puelles L., Alonso A., García-Calero E., Martínez-de-la-Torre M.* Concentric ring topology of mammalian cortical sectors and relevance for patterning studies // J. Comp. Neurol. 2019. V. 527. № 10. P. 1731.
20. *Joyce M.K.P., Barbas H.* Cortical connections position primate area 25 as a keystone for interoception, emotion, and memory // J. Neurosci. 2018. V. 38. № 7. P. 1677.
21. *Alheid G.F., Heimer L.* Theories of basal forebrain organization and the "emotional motor system" // Prog. Brain Res. 1996. V. 107. P. 461.
22. *Fisk G.D., Wyss J.M.* Descending projections of infralimbic cortex that mediate stimulation-evoked changes in arterial pressure // Brain Res. 2000. V. 859. № 1. P. 83.
23. *Zimmermann K.S., Richardson R., Baker K.D.* Maturational changes in prefrontal and amygdala circuits in adolescence: implications for understanding fear inhibition during a vulnerable period of development // Brain Sci. 2019. V. 9. № 3. P. 65.
24. *Klumpp H., Fitzgerald J.M.* Neuroimaging Predictors and Mechanisms of Treatment Response in Social Anxiety Disorder P. an Overview of the Amygdala // Curr. Psychiatry Rep. 2018. V. 20. № 10. P. 89.
25. *Hurley M., Herbert H., Moga M.M., Saper C.B.* Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat // J. Comp. Neurol. 1991. V. 308. № 2. P. 249.
26. *Floyd N.S., Price J.L., Ferry A. et al.* Orbitomedial prefrontal cortical projections to hypothalamus in the rat // J. Comp. Neurol. 2001. V. 432. № 3. P. 307.
27. *Kirouac G.J.* Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. V. 56. P. 315.
28. *Haghparast A., Fatahi Z., Arezoomandan R. et al.* Functional roles of orexin/hypocretin receptors in reward circuit // Progr. Brain Res. 2017. V. 235. P. 139.
29. *Averbeck B.B., Murray E.A.* Hypothalamic Interactions with Large-Scale Neural Circuits Underlying Reinforcement Learning and Motivated Behavior // Trends Neurosci. 2020. V. 43. № 9. P. 681.
30. *Chiba T., Kayahara T., Nakano K.* Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese monkey, Macaca fuscata // Brain Res. 2001. V. 888. № 1. P. 83.
31. *Barbas H., Saha S., Rempel-Clower N., Ghashghaei T.* Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression // BMC Neurosci. 2003. V. 4. P. 25.
32. *Macefield V.G., Henderson L.A.* Identifying increases in activity of the human RVLM through MSNA-coupled fMRI // Front. Neurosci. 2020. V. 13. P. 1369.
33. *Stornetta R.L., Inglis M.A., Viar K.E., Guyenet P.G.* Afferent and efferent connections of C1 cells with spinal cord or hypothalamic projections in mice // Brain Struct. Funct. 2016. V. 221. № 8. P. 4027.
34. *Neafsey E.J., Terreberry R.R., Hurley K.M. et al.* Anterior cingulate cortex in rodents: connections, visceral control functions, and implications for emotion / Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus. Birkhäuser: Boston, MA, 1993. P. 206.
35. *Gasparini S., Howland J.M., Thatcher A.J., Geerling J.C.* Central afferents to the nucleus of the solitary tract in rats and mice // J. Comp. Neurol. 2020. V. 528. № 16. P. 2708.
36. *Terreberry R.R., Neafsey E.J.* The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem // Brain Res. Bull. 1987. V. 19. № 6. P. 639.
37. *Van der Kooy D., McGinty J.F., Koda L.Y. et al.* Visceral Cortex P. A Direct Connection from Prefrontal Cortex to the Solitary Nucleus in Rat // Neurosci. Lett. 1982. V. 33. № 2. P. 123.
38. *Fisk G.D., Wyss J.M.* Descending projections of infralimbic cortex that mediate stimulation-evoked changes in arterial pressure // Brain Res. 2000. V. 859. № 1. P. 83.
39. *Hurley-Gius K.M., Neafsey E.J.* The medial frontal cortex and gastric motility: microstimulation results and their possible significance for the overall pattern of organization of rat frontal and parietal cortex // Brain Res. 1986. V. 365. № 2. P. 241.
40. *Kaada B.R., Pribram K.H., Epstein J.A.* Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus: a preliminary report // J. Neurophysiol. 1949. V. 12. № 5. P. 347.
41. *Wallis C.U., Cardinal R.N., Alexander L. et al.* Opposing roles of primate areas 25 and 32 and their putative rodent homologs in the regulation of negative emotion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. № 20. P. E4075.

42. *Müller-Ribeiro F.C., Zaretsky D.V., Zaretskaia M.V. et al.* Contribution of infralimbic cortex in the cardiovascular response to acute stress // Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 2012. V. 303. № 6. P. R639.
43. *Hassan S.F., Cornish J.L., Goodchild A.K.* Respiratory, metabolic and cardiac functions are altered by disinhibition of subregions of the medial prefrontal cortex // J. Physiol. 2013. V. 591. № 23. P. 6069.
44. *Verberne A.J., Lewis S.J., Worland P.J. et al.* Medial prefrontal cortical lesions modulate baroreflex sensitivity in the rat // Brain Res. 1987. V. 426. № 2. P. 243.
45. *Tavares R., Corrêa F., Resstel L.* Opposite role of infralimbic and prelimbic cortex in the tachycardiac response evoked by acute restraint stress in rats // J. Neurosci. 2009. V. 87. № 11. P. 2601.
46. *Spencer S.J., Buller K.M., Day T.A.* Medial prefrontal cortex control of the paraventricular hypothalamic nucleus response to psychological stress: possible role of the bed nucleus of the stria terminalis // J. Comp. Neurol. 2005. V. 481. № 4. P. 363.
47. *Frysztak R.J.V., Neafsey E.J.* The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat // Brain Res. 1994. V. 643. № 1–2. P. 181.
48. *Lacuey N., Hampson J.P., Theeranaew W. et al.* Cortical structures associated with human blood pressure control // JAMA Neurol. 2018. V. 75. № 2. P. 194.
49. *Jennings J.R., Sheu L.K., Kuan D.C. et al.* Resting state connectivity of the medial prefrontal cortex covaries with individual differences in high-frequency heart rate variability // Psychophysiology. 2016. V. 53. № 4. P. 444.
50. *Lane R.D., Weidenbacher H., Smith R. et al.* Subgenual anterior cingulate cortex activity covariation with cardiac vagal control is altered in depression // J. Affect. Disord. 2013. V. 150. № 2. P. 565.
51. *Nieuwenhuys R.* The insular cortex: a review // Prog. Brain Res. 2012. V. 195. P. 123.
52. *Mesulam M.M., Mufson E.J.* Insula of the old-world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain // J. Comp. Neurol. 1982. V. 212. № 1. P. 1.
53. *Aleksandrov V.G., Fedorova K.P.* Structure of the insular region of the rat neocortex // Neurosci. Behav. Physiology. 2003. V. 33. № 3. P. 199.
54. *Van de Werd H.J.J.M., Uylings H.B.M.* The rat orbital and agranular insular prefrontal cortical areas: a cytoarchitectonic and chemoarchitectonic study // Brain Struct. Funct. 2008. V. 212. № 5. P. 387.
55. *Cechetto D.F., Saper C.B.* Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat // J. Comp. Neurol. 1987. V. 262. № 1. P. 27.
56. *Chiang M.C., Bowen A., Schier L.A. et al.* Parabrachial complex: a hub for pain and aversion // J. Neurosci. 2019. V. 39. № 42. P. 8225.
57. *Iwai H., Kuramoto E., Yamanaka A. et al.* Ascending parabrachio-thalamo-striatal pathways: potential circuits for integration of gustatory and oral motor functions // Neuroscience. 2015. V. 294. P. 1.
58. *Krout K.E., Belzer R.E., Loewy A.D.* Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat // J. Comp. Neurol. 2002. V. 448. № 1. P. 53.
59. *Radna R.J., MacLean P.D.* Vagal elicitation of respiratory-type and other unit responses in basal limbic structures of squirrel monkeys // Brain Res. 1981. V. 213. № 1. P. 45.
60. *Yasui Y., Breder C.D., Saper C.B., Cechetto D.F.* Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat // J. Comp. Neurol. 1991. V. 303. № 3. P. 355.
61. *Cechetto D.F., Chen S.J.* Hypothalamic and cortical sympathetic responses relay in the medulla of the rat // Am. J. Physiol. 1992. V. 263. № 3. Pt 2. P. 544.
62. *Gabbot P.L.A., Warner T.A., Jays P.R.L. et al.* Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical, motor, and limbic centers // J. Comp. Neurol. 2005. V. 492. № 2. P. 145.
63. *Verbern A.J.M.* Modulation of autonomic function by the cerebral cortex / Central regulation of autonomic functions. Oxford: Oxford University Press, 2011. P. 202.
64. *Blessing W.W., Li Y.W., Wesselingh S.L.* Transneuronal transport of herpes simplex virus from the cervical vagus to brain neurons with axonal inputs to central vagal sensory nuclei in the rat // Neuroscience. 1991. V. 42. № 1. P. 261.
65. *Gieroba Z.J., Li Y.W., Wesselingh S.L., Blessing W.W.* Transneuronal labeling of neurons in rabbit brain after injection of herpes simplex virus type 1 into the aortic depressor nerve // Brain Res. 1991. V. 558. № 2. P. 264.
66. *Saleh T.M., Connell B.J.* Role of the insular cortex in the modulation of baroreflex sensitivity // Am. J. Physiol. 1998. V. 274. № 5. P. R1417.
67. *Oppenheimer S., Cechetto D.* The insular cortex and the regulation of cardiac function // Compr. Physiol. 2016. V. 6. № 2. P. 1081.
68. *Obaid S., Zerouali Y., Nguyen D.K.* Insular epilepsy: semiology and noninvasive investigations // J. Clin. Neurophysiol. 2017. V. 34. № 4. P. 315.
69. *Seeck M., Zaim S., Chaves-Vischer V. et al.* Ictal bradycardia in a young child with focal cortical dysplasia in the right insular cortex // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2003. V. 7. № 4. P. 177.
70. *Surges R., Scott C.A., Walker M.C.* Peri-ictal atrioventricular conduction block in a patient with a lesion in the left insula P. case report and review of the literature // Epilepsy Behav. 2009. V. 16. № 2. P. 347.
71. *Craig A.D.* Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2011. V. 1225. P. 72.
72. *Shoemaker K.J., Wong S.W., Cechetto D.F.* Cortical circuitry associated with reflex cardiovascular control in humans P. Does the cortical autonomic network ''speak'' or ''listen'' during cardiovascular arousal // Anat. Rec. 2012. V. 295. № 9. P. 1375.
73. *Krettek J.E., Price J.L.* The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat // J. Neurosci. 1977. V. 171. № 2. P. 157.
74. *Izquierdo A.* Functional heterogeneity within rat orbitofrontal cortex in reward learning and decision making // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 44. P. 10529.
75. *van de Werd H.J.J.M., Rajkowska G., Evers P., Uylings H.B.M.* Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the

mouse // Brain Structure and Function. 2010. V. 214. № 4. P. 339.

76. *Reep R.L., Corvin J.V., King V.* Neuronal connections of orbital cortex in rats . topography of cortical and thalamic afferents // Exp. Brain Res. 1996. V. 111. № 2. P. 315.

77. *Alcaraz F., Marchand A.R., Courtand G. et al.* Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat // Eur. J. Neurosci. 2016. V. 44. № 3. P. 1972.

78. *Swanson L.W.* Brain maps 4.0 – Structure of the rat brain P. An open access atlas with global nervous system nomenclature ontology and flat maps // J. Comp. Neurol. 2018. V. 526. № 6. P. 935.

79. *Bilella A., Alvarez-Bolado G., Celio M.R.* The Foxb1-expressing neurons of the ventrolateral hypothalamic parvafox nucleus project to defensive circuits // J. Comp. Neurol. 2016. V. 524. № 15. P. 2955.

80. *Hoover W.B., Vertes R.P.* Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat // J. Comp. Neurol. 2011. V. 519. № 18. P. 3766.

81. *Illig K.R.* Projections from orbitofrontal cortex to anterior piriform cortex in the rat suggest a role in olfactory information processing // J. Comp. Neurol. 2005. V. 488. № 2. P. 224.

82. *Murphy M.J.M., Deutch A.Y.* Organization of afferents to the orbitofrontal cortex in the rat // J. Comp. Neurol. 2018. V. 526. № 9. P. 1498.

83. *Rempel-Clower N.L.* Role of orbitofrontal cortex connections in emotion // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. V. 1121. P. 72.

84. *Floyd N.S., Price J.L., Ferry A. et al.* Orbitomedial prefrontal cortical projections to hypothalamus in the rat // J. Comp. Neurol. 2001. V. 432. № 3. P. 307.

85. *Babalian A., Eichenberger S., Bilella A. et al.* The orbitofrontal cortex projects to the parvafox nucleus of the ventrolateral hypothalamus and to its targets in the ventromedial periaqueductal grey matter // Brain Struct. Funct. 2019. V. 224. № 1. P. 293.

86. *Kaada B.R.* Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of 'rhinencephalic' and other structures in primates, cat and dog. A study of responses from the limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala // Acta Physiol. Scand. Suppl. 1951. V. 24. № 83. P. 1.

87. *Neafsey E.J.* Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations // Prog. Brain Res. 1990. V. 85. P. 147.

88. *Price J.L.* Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007. V. 1121. P. 54.

89. *Hirose S., Osada T., Ogawa A. et al.* Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity // Front. Hum. Neurosci. 2016. V. 10. P. 244.

90. *Zhang S., Hu S., Hu J. et al.* Barratt Impulsivity and neural regulation of physiological arousal // PLoS One. 2015. V. 10. № 6. P. e0129139.

91. *Levinthal D.J., Strick P.L.* Multiple areas of the cerebral cortex influence the stomach // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020. V. 117. № 23. P. 13078.

92. *Al-Khazraji B.K., Shoemaker J.K.* The human cortical autonomic network and volitional exercise in health and disease // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2018. V. 43. № 11. P. 1122.

93. *Benarroch E.E.* The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective // Mayo Clin. Proc. 1993. V. 68. № 10. P. 988.

94. *Benarroch E.E.* Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep // Auton. Neurosci. 2019. V. 218. P. 54.

95. *Smith R., Thayer J.F., Khalsa S.S., Lane R.D.* The hierarchical basis of neurovisceral integration // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. V. 75. P. 274.

Autonomic Functions of the Prefrontal Cortex

V. G. Aleksandrov[a, *], T. N. Kokurina[a], G. I. Rybakova[a], T. S. Tumanova[a, b]

[a] *Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

[b] *Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: aleksandrovv@infran.ru*

One of key problems of integrative physiology is the role of the cerebral cortex in autonomic control. To date, autonomic areas have been identified within medial prefrontal, insular, and orbitofrontal cortex. The review examines the features of their structure and connections with the subcortical and brainstem autonomic centers, as well as the results of neurophysiological experiments and neuroimaging studies. The issue of functional specialization of the autonomic regions of brain cortex is discussed in terms of the concepts of the central autonomic network and neurovisceral integration.

Keywords: autonomic functions, autonomic control, prefrontal cortex, insular cortex, orbitofrontal cortex, central autonomic network, neurovisceral integration.