

УДК 612.825.4

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ АВТОНОМНАЯ СЕТЬ

© 2022 г. В. Г. Александров<sup>1, \*</sup>, Е. А. Губаревич<sup>1</sup>, Т. Н. Кокурина<sup>1</sup>,  
Г. И. Рыбакова<sup>1</sup>, Т. С. Туманова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена,  
Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: [aleksandrovv@infran.ru](mailto:aleksandrovv@infran.ru)

Поступила в редакцию 29.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 13.07.2022 г.

В обзоре анализируются данные о связях и функциях структур центральной нервной системы, образующих центральную автономную сеть (*central autonomic network, CAN*), а именно префронтальной коры, расширенной миндалины, гипоталамуса, центрального серого вещества, ядра солитарного тракта и вентролатеральной области продолговатого мозга. Рассмотрены такие важнейшие свойства *CAN*, как морфологическая и нейрохимическая сложность, наличие нескольких выходов и зависимость от состояния. В заключение делается вывод о том, что основной, но не единственной функцией *CAN* является поддержание гомеостаза в текущем и прогнозируемом поведенческом контексте.

**Ключевые слова:** центральная автономная сеть, центральная нервная система, автономное управление, автономные функции.

**DOI:** 10.31857/S0131164622600550

Концепция центральной автономной сети (*central autonomic network, CAN*) была предложена Э. Бенаррохом (*E.E. Benarroch*) в 1993 г. [1]. В дальнейшем автор несколько раз возвращался к этой концепции, совершенствуя ее и используя при обсуждении некоторых проблем, таких, например, как нарушения автономных функций при нейродегенеративных заболеваниях [2, 3] и стрессе [4]. Концепция *CAN* была построена на основании результатов экспериментальных исследований, выполненных на животных и клинических наблюдений, сделанных на пациентах с повреждениями головного мозга, которые сопровождались нарушениями автономных функций. Впоследствии она была подтверждена результатами нейровизуализационных исследований [2, 5, 6]. Изначально в *CAN* включали островковую и переднюю поясную кору, миндалевидный комплекс, гипоталамус, центральное серое вещество, парабрахиальный комплекс ядер, а также структуры продолговатого мозга. В дальнейшем представления о составе *CAN* почти не менялись, хотя некоторые авторы включали в ее состав большее число областей коры [7]. Вместе с тем, в настоящее время накопились новые экспериментальные данные относительно структуры *CAN* и функций структур центральной нервной системы (*central*

*nervous system, CNS*), входящих в ее состав. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы по возможности кратко охарактеризовать современные представления о предполагаемых функциях и системе связей структур *CNS*, образующих *CAN*, а также рассмотреть некоторые важнейшие свойства этой сети.

### Префронтальная кора

Установлено, что в управлении функциями висцеральных систем принимают участие области префронтальной коры (*prefrontal cortex, PFC*), расположенные на медиальной и латеральной поверхностях больших полушарий. Считается, что латеральная префронтальная (инсулярная) кора (*lateral PFC, lPFC*) формирует ощущение физиологического состояния тела, а медиальная префронтальная кора (*medial PFC, mPFC*) запускает упреждающие висцеромоторные команды [4]. Вместе с тем, в каждой из этих областей обнаружены сенсорные и моторные представительства висцеральных систем, так называемые “висцеральные поля” [8]. Помимо связей с медиальным дорсальным ядром таламуса, которые образуют все области префронтальной коры, *lPFC* и *mPFC* связаны, часто реципрокно, с другими структура-

ми, участвующими в управлении висцеральными системами. Среди них — центральное ядро миндалины (*central amygdala, CeA*) и ядро ложа конечной полоски (*bed nucleus stria terminalis, BNST*), с которыми связана как *mPFC* [9–12], так и *IPFC* [13–15]. Кроме того, обе рассматриваемые области префронтальной коры связаны с ядрами гипоталамуса (*hypothalamus, HYP*), с центральным серым веществом (*periaqueductal gray, PAG*), а также с парабрахияльными ядрами моста (*parabrachial nuclei, PBN*), которые, как известно, также участвуют в контроле автономных функций [9, 13–17]. Кроме того, давно известны прямые нисходящие проекции к ядру солитарного тракта (*nucleus tractus solitarius, NTS*) и вентролатеральной области продолговатого мозга (*ventrolateral medulla, VLM*) из *mPFC* [18–20], а *IPFC* связана с этими структурами реципрокными связями [21–22]. Следует заметить, что в настоящее время обсуждается вопрос об участии в автономном контроле и других областей префронтальной коры, которые, однако, не могут быть идентифицированы в качестве автономной коры согласно всем необходимым критериям [8]. В частности, префронтальная кора, расположенная на орбитальной и фронтальной поверхностях больших полушарий (*orbitofrontal cortex, OFC*), не имеет прямых связей с автономными центрами ствола мозга, однако обладает возможностями для функционального взаимодействия с *mPFC* и *IPFC*, а также с *HYP* [7, 8] и, по-видимому, принимает участие в управлении функциями висцеральных систем.

### Расширенная миндалина

В состав “расширенной миндалины”, функции которой обычно связывают с формированием автономных реакций, сопровождающих эмоционально окрашенное поведение, входят *CeA* и *BNST* [23, 24]. Считается, что они обеспечивают автоматическую эмоциональную оценку ситуации и через выходы в *HYP*, *PAG*, а также в структуры продолговатого мозга, запускают автоматические реакции выживания в ответ на угрозу [4]. Как *CeA*, так и *BNST* получают проекции от определенных групп нейронов внутри *PBN* [25, 26] и, в свою очередь, проецируются в *PBN* [25–27]. Детали тонкой организации этих реципрокных связей, изучены достаточно подробно, но, что характерно, не в плане их участия в управлении висцеральными системами, а скорее в плане реализации определенных форм поведения, связанных с действием физических стрессоров и развитием аффектов [28, 29].

### Гипоталамус

Ключевая роль структур *HYP* в системе управления эндокринными и автономными функциями

ми общеизвестна и общепризнана [30]. Установлено, в частности, что паравентрикулярное ядро (*paraventricular nucleus, PVN*), которое содержит нейроэндокринные и автономные компартменты, контролирует функции кровообращения и водно-солевого обмена [31, 32]. При этом группы крупных нейросекреторных клеток, расположенные в пределах *PVN*, вырабатывают вазопрессин, который является важнейшим гормоном, регулирующим водно-солевой обмен. Более мелкие нейросекреторные клетки выделяют рилизинг-факторы, модулирующие гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и, соответственно, эндокринную реакцию на действие стрессоров. Непосредственно в состав *CAN* следует, по-видимому, включить мелкие преавтономные (пресимпатические) нейроны *HYP*, которые образуют проекции к *RVLM*, а также прямо к симпатическим преганглионарным нейронам интермедиолатеральной колонны серого вещества спинного мозга (*intermediolateral column, IMLC*) спинного мозга, и обеспечивают модуляцию симпатического драйва к сердцу, сосудам и почкам. Кроме того, нейроны *PVN* образуют синапсы на тех же нейронах *NTS*, на которых заканчиваются первичные афференты барорецепторов, и, таким образом, способны оказывать влияние на функционирование барорефлекса. Эти и некоторые другие данные позволяют рассматривать *PVN* в качестве центрального автономного контроллера, определяющего уровень артериального давления. Свою функцию *PVN* реализует, взаимодействуя с другими структурами, входящими в *CAN*. Выше уже были описаны прямые связи *HYP* с *PFC* и *CeA*; установлено, кроме того, что структуры *HYP* наряду с *mPFC* и *AMG* входят в состав полисинаптических нервных цепей, выходными звеньями которых являются *RVLM* и *NTS* [33, 34].

### Центральное серое вещество

Установлено, что *PAG* является звеном нескольких сложных стволовых цепей, которые координируют ноцицептивные, вегетативные и двигательные механизмы эмоционального поведения, развивающиеся в ответ на предъявление угрожающих стимулов [35]. Активация *PAG* является одним из механизмов, посредством которых области коры, образующие высший уровень *CAN*, в том числе *IPFC*, *mPFC*, а также вентролатеральная область *OFC*, могут модулировать процессы ноцицепции, протекающие на спинальном уровне [36]. При этом изменение активности определенных компартментов *PAG* изменяет активность нейронов *RVLM*, также участвующих в регуляции болевой чувствительности [37]. Известно, кроме того, что *PAG* участвует в формировании специфических дыхательных ритмов, связанных с изменениями эмоционального состояния [38]. Вза-

имедействуя с кортикальными отделами *CAN*, а также с *AMG*, *PAG* формирует ощущение одышки и вызываемые им стереотипные реакции типа *fight/flight* или замирания [39]. Установлено также, что *PAG*, подобно другим структурам *CAN*, участвует в контроле функции кровообращения [40]. Связи *PAG* с латеральной гипоталамической областью (*lateral, hypothalamic area, LHA*) играют ключевую роль в интеграции кардиореспираторных ответов, вызванных стрессом [41]. Кроме того, *PAG* играет ключевую роль в осуществлении произвольного контроля мочеиспускания, связывая *ACC*, *IPFC* и *mPFC*, которые образуют центр принятия решения со стволовыми центрами, ответственными за рефлекторное мочеиспускание [42].

### Парабрахиальные ядра

*PBN* представляют собой комплекс мульти-сенсорных релейных ядер, расположенный в дорсальной части моста, который является коллектором соматосенсорной, ноцицептивной и висцеросенсорной информации, поступающей в мозг по спинальным и черепномозговым нервам [43]. *PBN* образует реципрокные связи с *NTS*, расширенной *AMG* (рассмотрены выше), инсулярной корой (*IPFC*), а также с таламусом. *PBN* отличается достаточно сложным внутренним строением; у грызунов, например, оно состоит из 12 субъядер [44, 45]. Нейроны *PBN* экспрессируют различные нейропептиды и нейромодуляторы, включая тахикинин 1, холецистокинин, энкефалин, окситоцин, вазопрессин, тирозингидроксилазу, нейротензин, динорфин, препроноцицептин, серотонин и кортикотропин рилизинг-гормон [45, 46]. Установлено, что ядра *PBN* передают висцеросенсорную информацию в передний мозг и являются важным компонентом цепей, контролирующих дыхание, кровообращение и рвоту.

### Ядро солитарного тракта

*NTS* является сенсорным ядром языкоглоточного и блуждающего нервов [47], причем афференты сенсорных нейронов, иннервирующих сердце, легкие и желудочно-кишечный тракт оканчиваются в каудальной трети *NTS* [47, 48]. Импульсация, приходящая по вагальным афферентам, запускает такие важные механизмы регуляции автономных функций, как респираторные рефлексы Геринга-Брейера [49, 50], артериальный барорефлекс [51], рефлексы, регулирующие моторную и секреторную активность желудочно-кишечного тракта [52]. Следует, однако, заметить, что значение интероцептивной афферентации, поступающей в *NTS* не ограничивается ее участием в регуляции текущей активности висцеральных систем. Установлено, что по восходя-

щим путям она достигает структур *CAN* и подсолнечно влияет на эмоциональные реакции и когнитивные процессы, в которые вовлечены эти структуры [53, 54]. С другой стороны, давно известно, что *NTS* связано многочисленными, во многих случаях реципрокными, связями практически со всеми структурами, образующих *CAN*, в том числе с *mPFC* и *IPFC* [18–20], *CeA* и *BNST* [18, 20, 55–57], из *PVN* и *LHA* [18, 20, 57–60]. Кроме того, это ядро образует прямые связи с *PBN* [61], *PAG* [20, 57, 62] и *VLM* [57, 63]. Наибольшее количество проекций к *NTS* образуют *CeA* и *PVN*, причем проекции из *CeA* образованы ГАМК-ергическими нейронами [64], а терминалы аксонов, приходящих из *PVN*, содержат глутамат [65]. Проекция, исходящая из вышележащих структур *CAN* и достигающая *NTS*, позволяет этим структурам модулировать активность интероцептивных глутаматергических афферентных входов [64] и нейронов локализованных в *NTS* [62, 65]. Следует заметить, что связи *NTS* со всеми перечисленными структурами отличаются большим нейромическим разнообразием.

### Вентролатеральный продолговатый мозг

Вентролатеральный продолговатый мозг (*ventrolateral medulla, VLM*) является частью промежуточной ретикулярной зоны продолговатого мозга и состоит из нескольких функционально отличающихся областей: ростральной (*rostral VLM, RVLM*), каудальной (*caudal VLM, CVLM*) и промежуточной (*intermediate VLM, IVLM*) [66–68]. Функции *RVLM* изучены достаточно подробно, установлено, в частности, что эта область принимает участие в регуляции артериального давления и частоты сердечных сокращений [67, 69], а также в хеморефлекторном контроле дыхания [70]. *RVLM* с прилегающей ретропонтинной областью образуют единую сеть которая, кроме регуляции артериального давления и дыхания, участвует в контроле уровня глюкозы и процессов. Здесь же расположены интерорецепторы, реагирующие на понижение рН и  $PO_2$ , на изменения внутричерепного давления [70]. *RVLM* содержит несколько групп нейронов, которые связаны многочисленными проекциями практически со всеми структурами *CAN*, в том числе с *NTS*, *CVLM*, контрлатеральной *RVLM*, *PBN*, *PAG*, *PVN*, *LHA* и *PFC* [67, 68]. Нейроны *RVLM* организованы висцеротопически; их аксоны иннервируют группы симпатических и парасимпатических преганглионарных нейронов, а также восходят как многим ядрам ствола мозга и достигают *HYP* [66, 70]. Имеются данные о том, что эти восходящие проекции оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарную ось [68].

### Свойства центральной автономной сети

Основные свойства *CAN* были сформулированы в основополагающей работе автора концепции [1], однако следует заметить, что мнения разных авторов по этому вопросу могут несколько отличаться, причем некоторые из свойств очевидны, а другие требуют более подробного рассмотрения. По-видимому, принципиальное значение имеют следующие свойства *CAN*.

**Морфологическая сложность.** *CAN* представляет собой многоуровневую систему, поскольку структуры, образующие ее, распределены по всей нервной оси, начиная от коры больших полушарий и вплоть до продолговатого и спинного мозга. Структуры *CAN* связаны между собой прямыми и опосредованными проекциями. Так, *IPFC* посылает аксоны прямо в *NTS*, а также в *CeA*, нейроны которого, в свою очередь, проецируются в *NTS*. Нередко связи структур *CAN* являются реципрокными, как, например, связи между *PBN* и *NTS* или связи между *IPFC* и *NTS*. Кроме того, особенностью структуры *CAN* является наличие многочисленных параллельных, химически закодированных нисходящих путей, таких как, например, упоминавшиеся проекции из *CeA* и *PVN* в *NTS*; из *PVN* и *RVLM* в *IMLC*, которые контролируют специфические паттерны активности определенных групп преганглионарных нейронов.

**Нейрохимическая сложность.** Свойство нейрохимической сложности проявляется, прежде всего, в многообразии нейромедиаторов, осуществляющих “химическое кодирование” в цепях нейронов. Некоторые примеры подобного многообразия были приведены выше, при рассмотрении структур, образующих *CAN*. Глутаматергические механизмы, работают, например, в синапсах, образованных первичными афферентами барорецепторов [71] и в симпатозовбуждающих проекциях, исходящих из *RVLM* к *IMLC* [72]. Торможение обеспечивается классическим тормозным медиатором,  $\gamma$ -аминомасляной кислотой [73]. Моноаминергические нейроны групп *A5* в понтомедуллярной области и *C1* в *RVLM* образуют прямые проекции в *IMLC* [70], а нейроны групп *A1–C1* и *A2–C2* передают висцеросенсорную информацию в *HYP* [74]. Нейропептиды: вазопрессин, ангиотензин II, натрийуретические пептиды, нейропептид Y, субстанция P, кортикотропин-релизинг-гормон, энкефалины также работают внутри рассматриваемой системы [75]. Следует, кроме того, иметь в виду, что каждый тип нейронов, входящих в состав *CAN*, экспрессирует специфический набор рецепторов, причем не только к нейромедиаторам, но и к гормонам, а также к цитокинам. В свою очередь, эффекты этих сигнальных молекул имеют разнообразие временные профили действия, а экспрессия их рецепторов зависит от многих факторов [76].

Нейрохимическое кодирование в *CAN* усложняется еще и тем, что некоторые пептиды такие, как, например, вазопрессин, ангиотензин II, натрийуретические пептиды, могут играть двойную роль – действовать и как нейромедиаторы, и как гормоны [77].

**Наличие нескольких выходов.** Помимо нейросекреторных нейронов *HYP*, рассмотрение которых выходит за рамки настоящего обзора, имеется два эффекторных выхода из *CAN*, каждый из которых представляет собой общий конечный путь, реализующий интегрированную активность вышележащих структур. Это, прежде всего, преганглионарные нейроны автономной нервной системы (*autonomic nervous system, ANS*), активность которых определяет такой известный и популярный показатель состояния *ANS*, как вариабельность сердечного ритма (*heart rate variability, HRV*). Более того, авторы иерархической модели нейровисцеральной интеграции признают *HRV* универсальным интегрированным показателем, который отражает не просто баланс активности симпатического и парасимпатического отделов *ANS*, но и текущее состояние *CAN*, что делает этот показатель пригодным для целей математического описания предложенной ими модели [7, 78]. Второй выход из системы образуют бульбоспинальные респираторные нейроны и, соответственно, еще одним интегральным показателем активности *CAN* в перспективе может стать вариабельность респираторного ритма (*breathing rate variability, BRV*). Этот показатель уже начинает применяться при проведении экспериментальных исследований [79, 80].

**Зависимость от текущего состояния организма.** Наконец, следует отметить то свойство *CAN*, которое описывают как “*state-dependent activity*” [6, 81], что следует понимать как зависимость состояния *CAN* и, соответственно, функции центрального автономного контроля, от физиологического и поведенческого состояния особи. Известно, например, что определенным стадиям сна и эпизодам пробуждения соответствуют определенные профили активности *ANS* [82–84]. Кроме того, установлено, что состояние некоторых автономных рефлекторных механизмов, также меняется в зависимости от фаз сна и определяется изменениями активности в определенных цепях нейронов в составе *CAN* [85]. Еще одним примером проявления рассматриваемого свойства *CAN* могут быть эмоциональные реакции на стрессоры, которые связаны не только с развитием симпатoadrenalовой реакции и усиленным выделением глюкокортикоидов, но и с адаптивной перестройкой автономных рефлексов [81, 86, 87].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время данные о структурно-функциональной организации *CAN*, а также о свойствах этой системы, позволяют сделать некоторые выводы о ее функциях. Согласно первоначальному определению, *CAN* – это инструмент интеграции автономных, нейроэндокринных и поведенческих реакций, направленных на поддержание гомеостаза, эмоциональной экспрессии и реакции на стресс [1]. Развивая эту мысль, и оставляя в стороне нейроэндокринные механизмы, можно сказать, что основной функцией *CAN* является управление активностью *ANS* и центрального генератора паттерна дыхания, которое обеспечивает поддержание гомеостаза в текущем и прогнозируемом поведенческом контексте. Эта функция, в свою очередь, реализуется путем интеграции интероцептивной и экстероцептивной информации, которая встречается на всех уровнях *CAN*, начиная с уровня продолговатого мозга [47, 88] и заканчивая префронтальной корой, взаимодействующей с областями сенсорной коры разного порядка [89, 90]. Следует обратить внимание на то, что основным содержанием концепции *CAN*, в том виде, в котором она была первоначально сформулирована и развивалась в дальнейшем, являются процессы, обеспечивающие центральный контроль автономных функций. Вместе с тем, принципиально важным представляется то обстоятельство, что потоки интегрированной висцеросенсорной информации, которые поступают в вышележащие структуры, необходимы не только для осуществления управления автономными функциями, но и, например, для формирования адекватного пищевого поведения [88], а также для реализации когнитивных процессов и эмоциональных реакций [53, 54]. Однако рассмотрение этих, также принципиально важных, функций *CAN* выходит за рамки настоящего обзора и требует специального исследования.

**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. *Benarroch E.E.* The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective // *Mayo Clin. Proc.* 1993. V. 68. № 10. P. 988.
2. *Cersosimo M.G., Benarroch E.E.* Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. V. 117. P. 45.
3. *Coon E.A., Cutsforth-Gregory J.K., Benarroch E.E.* Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies // *Mov. Disord.* 2018. V. 33. № 3. P. 349.
4. *Lamotte G., Shouman K., Benarroch E.E.* Stress and central autonomic network // *Auton. Neurosci.* 2021. V. 235. P. 102870.
5. *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.
6. *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.
7. *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.
8. *Александров В.Г., Кокурина Т.Н., Рыбакова Г.И., Туманова Т.С.* Автономные функции префронтальной коры // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 5. С. 110.
9. *Aleksandrov V.G., Kokurina T.N., Rybakova G.I., Tumanova T.S.* Autonomic functions of the prefrontal cortex // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 5. P. 571.
10. *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.
11. *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.
12. *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.
13. *Zimmermann K.S., Richardson R., Baker K.D.* Maturation 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.
14. *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.
15. *Cechetto D.F., Chen S.J.* Hypothalamic and cortical sympathetic responses relay in the medulla of the rat // *Am. J. Physiol.* 1992. V. 263. P. 544.
16. *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.
17. *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.
18. *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.
19. *van der Kooy D., Koda L.Y., McGinty J.F. et al.* The organization of projections from the cortex, amygdala,

- and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat // *J. Comp. Neurol.* 1984. V. 224. № 1. P. 1.
19. *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.
  20. *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.
  21. *Bagaev V., Aleksandrov V.* Visceral-related area in the rat insular cortex // *Auton. Neurosci.* 2006. V. 125. № 1–2. P. 16.
  22. *Verberne A.J.M.* Modulation of autonomic function by the cerebral cortex / Central regulation of autonomic functions. Oxford: Oxford University Press, 2011. P. 202.
  23. *Hammack S.E., Braas K.M., May V.* Chemoarchitecture of the bed nucleus of the stria terminalis: Neurophenotypic diversity and function // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 179. P. 385.
  24. *Quadt L., Critchley H., Nagai Y.* Cognition, emotion, and the central autonomic network // *Auton. Neurosci.* 2022. V. 238. P. 102948.
  25. *Sarhan M., Freund-Mercier M.J., Veinante P.* Branching patterns of parabrachial neurons projecting to the central extended amygdala: single axonal reconstructions // *J. Comp. Neurol.* 2005. V. 491. № 4. P. 418.
  26. *Tokita K., Inoue T., Boughter J.D., Jr.* Subnuclear organization of parabrachial efferents to the thalamus, amygdala and lateral hypothalamus in C57BL/6J mice: a quantitative retrograde double labeling study // *Neuroscience.* 2010. V. 171. № 1. P. 351.
  27. *Ye J., Veinante P.* Cell-type specific parallel circuits in the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala of the mouse // *Brain Struct. Funct.* 2019. V. 224. № 3. P. 1067.
  28. *Jaramillo A.A., Brown J.A., Winder D.G.* Danger and distress: Parabrachial-extended amygdala circuits // *Neuropharmacology.* 2021. V. 198. P. 108757.
  29. *Boucher M.N., Aktar M., Braas K.M. et al.* Activation of lateral parabrachial nucleus (LPBn) PACAP-expressing projection neurons to the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) enhances anxiety-like behavior // *J. Mol. Neurosci.* 2022. V. 72. № 3. P. 451.
  30. *Sladek C.D., Michelini L.C., Stachenfeld N.S. et al.* Endocrine-Autonomic Linkages // *Comp. Physiol.* 2015. V. 5. № 3. P. 1281.
  31. *Pyner S.* The heart is lost without the hypothalamus // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 182. P. 355.
  32. *Savić B., Murphy D., Japundžić-Žigon N.* The paraventricular nucleus of the hypothalamus in control of blood pressure and blood pressure variability // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 858941.
  33. *Herman J.P.* Neural pathways of stress integration: relevance to alcohol abuse // *Alcohol Res.* 2012. V. 34. № 4. P. 441.
  34. *Nakamura K., Morrison S.F.* Central sympathetic network for thermoregulatory responses to psychological stress // *Auton. Neurosci.* 2022. V. 237. P. 102918.
  35. *Venkatraman A., Edlow B.L., Immordino-Yang M.H.* The brainstem in emotion: a review // *Front. Neuroanat.* 2017. V. 11. P. 15.
  36. *Gamal-Eltrabily M., Martínez-Lorenzana G., González-Hernández A., Condés-Lara M.* Cortical modulation of nociception // *Neuroscience.* 2021. V. 458. P. 256.
  37. *Palazzo E., Boccella S., Marabese I. et al.* Homo-AMPA in the periaqueductal grey modulates pain and rostral ventromedial medulla activity in diabetic neuropathic mice // *Neuropharmacology.* 2022. V. 212. P. 109047.
  38. *Subramanian H.H., Holstege G.* The midbrain periaqueductal gray changes the eupneic respiratory rhythm into a breathing pattern necessary for survival of the individual and of the species // *Prog. Brain Res.* 2014. V. 212. P. 351.
  39. *Faull O.K., Subramanian H.H., Ezra M., Pattinson K.T.S.* The midbrain periaqueductal gray as an integrative and interoceptive neural structure for breathing // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 98. P. 135.
  40. *Green A.L., Paterson D.J.* Using Deep Brain Stimulation to Unravel the Mysteries of Cardiorespiratory Control // *Comp. Physiol.* 2020. V. 10. № 3. P. 1085.
  41. *Dampney R.A.* Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. V. 309. № 5. P. R429.
  42. *Zare A., Jahanshahi A., Rahnema'i M.S. et al.* The role of the periaqueductal gray matter in lower urinary tract function // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. № 2. P. 920.
  43. *Rodriguez E., Sakurai K., Xu J. et al.* Craniofacial-specific monosynaptic circuit enables heightened affective pain // *Nat. Neurosci.* 2017. V. 20. № 12. P. 1734.
  44. *Fulwiler C.E., Saper C.B.* Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat // *Brain Res.* 1984. V. 319. № 3. P. 229.
  45. *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.
  46. *Block C.H., Hoffman G.E.* Neuropeptide and monoamine components of the parabrachial pontine complex // *Peptides.* 1987. V. 8. № 2. P. 267.
  47. *Kalia M., Mesulam M.M.* Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches // *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 193. № 2. P. 467.
  48. *Holt M.K.* The ins and outs of the caudal nucleus of the solitary tract: An overview of cellular populations and anatomical connections // *J. Neuroendocrinol.* 2022. V. 34. № 6. P. e13132.
  49. *Bonham A.C., McCrimmon D.R.* Neurones in a discrete region of the nucleus tractus solitarius are required for the Breuer-Hering reflex in rat // *J. Physiol.* 1990. V. 427. P. 261.
  50. *Chang R.B., Strohlic D.E., Williams E.K. et al.* Vagal sensory neuron subtypes that differentially control breathing // *Cell.* 2015. V. 161. № 3. P. 622.
  51. *Chan R.K., Jarvina E.V., Sawchenko P.E.* Effects of selective sinoaortic denervations on phenylephrine-induced activation responses in the nucleus of the solitary tract // *Neuroscience.* 2000. V. 101. № 1. P. 165.

52. Williams E.K., Chang R.B., Strohlic D.E. et al. Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system // *Cell*. 2016. V. 166. № 1. P. 209.
53. Maniscalco J.W., Rinaman L. Vagal interoceptive modulation of motivated behavior // *Physiology (Bethesda)*. 2018. V. 33. № 2. P. 151.
54. Forstenpointner J., Maallo A.M.S., Elman I. et al. The solitary nucleus connectivity to key autonomic regions in humans // *Eur. J. Neurosci*. 2022. <https://doi.org/10.1111/ejn.15691>
55. Terenzi M.G., Ingram C.D. A combined immunocytochemical and retrograde tracing study of noradrenergic connections between the caudal medulla and bed nuclei of the stria terminalis // *Brain Res*. 1995. V. 672. № 1–2. P. 289.
56. Geerling J.C., Loewy A.D. Aldosterone-sensitive neurons in the nucleus of the solitary tract: bidirectional connections with the central nucleus of the amygdala // *J. Comp. Neurol*. 2006. V. 497. № 4. P. 646.
57. Kawai Y. Differential ascending projections from the male rat caudal nucleus of the tractus solitarius: an interface between local microcircuits and global macrocircuits // *Front. Neuroanat*. 2018. V. 12. P. 63.
58. Geerling J.C., Shin J.W., Chimenti P.C., Loewy A.D. Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem // *J. Comp. Neurol*. 2010. V. 518. № 9. P. 1460.
59. Hardy S.G. Hypothalamic projections to cardiovascular centers of the medulla // *Brain Res*. 2001. V. 894. № 2. P. 233.
60. Ross C.A., Ruggiero D.A., Reis D.J. Afferent projections to cardiovascular portions of the nucleus of the tractus solitarius in the rat // *Brain Res*. 1981. V. 223. № 2. P. 402.
61. Herbert H., Moga M.M., Saper C.B. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat // *J. Comp. Neurol*. 1990. V. 293. № 4. P. 540.
62. Chen Z., Lin M.T., Zhan C. et al. A descending pathway emanating from the periaqueductal gray mediates the development of cough-like hypersensitivity // *iScience*. 2021. V. 25. № 1. P. 103641.
63. Lima-Silveira L., Accorsi-Mendonça D., Bonagamba L.G.H. et al. Enhancement of excitatory transmission in NTS neurons projecting to ventral medulla of rats exposed to sustained hypoxia is blunted by minocycline // *J. Physiol*. 2019. V. 597. № 11. P. 2903.
64. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2005. V. 32. № 5–6. P. 450.
65. de La Serre C.B., Kim Y.J., Moran T.H., Bi S. Dorsomedial hypothalamic NPY affects cholecystokinin-induced satiety via modulation of brain stem catecholamine neuronal signaling // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2016. V. 311. № 5. P. R930.
66. Turner A., Kumar N., Farnham M. et al. Rostrolateral medulla neurons with commissural projections provide input to sympathetic premotor neurons: anatomical and functional evidence // *Eur. J. Neurosci*. 2013. V. 38. № 4. P. 2504.
67. Schreihöfer A.M.V., Sved A.F. The ventrolateral medulla and sympathetic regulation of arterial pressure / Central regulation of autonomic functions // Eds. Llewellyn-Smith I.J., Verberne A.J. New York: Oxford University Press, 2011. P. 78.
68. Guyenet P.G., Stornetta R.L., Holloway B.B. et al. Rostral ventrolateral medulla and hypertension // *Hypertension*. 2018. V. 72. № 3. P. 559.
69. Souza G.M.P.R., Stornetta R.L., Stornetta D.S. et al. Adrenergic C1 neurons monitor arterial blood pressure and determine the sympathetic response to hemorrhage // *Cell Rep*. 2022. V. 38. № 10. P. 110480.
70. Guyenet P.G., Stornetta R.L. Rostral ventrolateral medulla, retropontine region and autonomic regulations // *Auton. Neurosci*. 2022. V. 237. P. 102922.
71. Reis D.J., Granata A.R., Perrone M.H., Talman W.T. Evidence that glutamic acid is the neurotransmitter of baroreceptor afferent terminating in the nucleus tractus solitarius // *J. Auton. Nerv. Syst*. 1981. V. 3. № 2–4. P. 321.
72. Morrison S.F., Ernsberger P., Milner T.A. et al. A glutamate mechanism in the intermedialateral nucleus mediates sympathoexcitatory responses to stimulation of the rostral ventrolateral medulla // *Prog. Brain Res*. 1989. V. 81. P. 159.
73. Hou X., Rong C., Wang F. et al. GABAergic system in stress: implications of GABAergic neuron subpopulations and the gut-vagus-brain pathway // *Neural Plast*. 2020. V. 2020. P. 8858415.
74. Day T.A. Control of neurosecretory vasopressin cells by noradrenergic projections of the caudal ventrolateral medulla // *Prog. Brain Res*. 1989. V. 81. P. 303.
75. Gardiner S.M., Bennett T. Brain neuropeptides: actions on central cardiovascular control mechanisms // *Brain Res. Rev*. 1989. V. 14. № 1. P. 79.
76. Allen A.M., O'Callaghan E.L., Chen D., Bassi J.K. Central neural regulation of cardiovascular function by angiotensin: a focus on the rostral ventrolateral medulla // *Neuroendocrinology*. 2009. V. 89. № 4. P. 361.
77. Zhang L., Padilla-Flores T., Hernández V.S. et al. Vasopressin acts as a synapse organizer in limbic regions by boosting PSD95 and GluA1 expression // *J. Neuroendocrinol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/jne.13164>
78. Battaglia S., Thayer J.F. Functional interplay between central and autonomic nervous systems in human fear conditioning // *Trends Neurosci*. 2022. V. 45. № 7. P. 504.
79. Soni R., Muniyandi M. Breath Rate Variability: A Novel Measure to Study the Meditation Effects // *Int. J. Yoga*. 2019. V. 12. № 1. P. 45.
80. Pal A., Martinez F., Akey M.A. et al. Breathing rate variability in obstructive sleep apnea during wakefulness // *J. Clin. Sleep Med*. 2022. V. 18. № 3. P. 825.
81. Zanetti M., Faes L., Nollo G. et al. Information dynamics of the brain, cardiovascular and respiratory network during different levels of mental stress // *Entropy (Basel)*. 2019. V. 21. № 3. P. 275.
82. de Zambotti M., Trinder J., Silvani A. et al. Dynamic coupling between the central and autonomic nervous systems during sleep: A review // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2018. V. 90. P. 84.

83. Liu D., Dan Y. A Motor theory of sleep-wake control: arousal-action circuit // *Annu. Rev. Neurosci.* 2019. V. 42. P. 27.
84. Whitehurst L.N., Subramoniam A., Krystal A., Prather A.A. Links between the brain and body during sleep: implications for memory processing // *Trends Neurosci.* 2022. V. 45. № 3. P. 212.
85. Sherin J.E., Shiromani P.J., McCarley R.W., Saper C.B. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep // *Science.* 1996. V. 271. № 5246. P. 216.
86. Silvani A., Calandra-Buonaura G., Benarroch E.E. et al. Bidirectional interactions between the baroreceptor reflex and arousal: an update // *Sleep Med.* 2015. V. 16. № 2. P. 210.
87. Norcliffe-Kaufmann L. Stress and the baroreflex // *Auton. Neurosci.* 2022. V. 238. P. 102946.
88. Browning K.N., Carson K.E. Central neurocircuits regulating food intake in response to gut inputs – preclinical evidence // *Nutrients.* 2021. V. 13. № 3. P. 908.
89. Carmichael S.T., Price J.L. Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys // *J. Comp. Neurol.* 1995. V. 363. № 4. P. 642.
90. Bedwell S.A., Tinsley C.J. Mapping of fine-scale rat prefrontal cortex connections: Evidence for detailed ordering of inputs and outputs connecting the temporal cortex and sensory-motor regions // *Eur. J. Neurosci.* 2018. V. 48. № 3. P. 1944.

### Central Autonomic Network

V. G. Aleksandrov<sup>a, \*</sup>, E. A. Gubarevich<sup>a</sup>, T. N. Kokurina<sup>a</sup>, G. I. Rybakova<sup>a</sup>, T. S. Tumanova<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup> *Herzen State Pedagogical University, St. Petersburg, Russia*

\*E-mail: [aleksandrovv@infran.ru](mailto:aleksandrovv@infran.ru)

The review analyzes data on the connections and functions of the structures of the central nervous system that form the central autonomic network (CAN), namely the prefrontal cortex, the extended amygdala, the hypothalamus, the central gray matter, the nucleus of the solitary tract, and the ventrolateral region of the medulla oblongata. It is considered main properties of CAN as morphological and neurochemical complexity, the presence of several outputs and state-dependence. It is concluded that the main, but not the only function of CAN is to maintain homeostasis in the current and predicted behavioral context.

*Keywords:* central autonomic network, central nervous system, autonomic control, autonomic functions.