

УДК 612.28

ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЯДРО МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА МОЗГА: СТРУКТУРА, НЕЙРОХИМИЯ, СВЯЗИ И ФУНКЦИИ

© 2020 г. А. В. Ахмадеев^а *, Л. Б. Калимуллина^а **

^аБашкирский государственный университет, Уфа, Россия

*e-mail: mpha@ufanet.ru

**e-mail: mpha@ufanet.ru

Поступила в редакцию 12.03.2020 г.

После доработки 15.03.2020 г.

Принята к публикации 20.03.2020 г.

Центральное ядро миндалевидного комплекса является одним из высших вегетативных центров мозга, которое вовлечено в функциональную систему различных поведенческих реакций, а также патогенез заболеваний. Это определяет актуальность изучения его структурно-функциональной организации и необходимость периодической систематизации накапливающихся новых сведений литературы. В предлагаемом читателю обзоре систематизированы литературные источники последних двух десятилетий нового столетия, которые содержат детализацию данных по структурно-функциональной организации центрального ядра миндалевидного комплекса мозга, связям его субъядер, и уточняют функциональное значение выявленных в них нейропептидов.

Ключевые слова: центральное ядро миндалевидного комплекса мозга, цитоархитектоника, нейронная организация, электронная микроскопия, нейропептиды, связи и функции

DOI: 10.31857/S0301179820030030

ВВЕДЕНИЕ

Центральное ядро миндалевидного комплекса мозга является одним из многочисленных его ядер, которое с конца прошлого столетия стало объектом пристального внимания нейробиологов. Большой интерес вызвали сообщения о наличии у него прямых связей с ядрами ствола мозга, участвующими в регуляции висцеральных функций. На основании электрофизиологических экспериментов было показано его участие в формировании различных видов адаптивного поведения, включая агрессивное, пищевое, оборонительное и их висцеральных компонентов. Стало известно, что центральное ядро получает проекции моноамин- и холинергической систем мозга и содержит ГАМК-эргические нейроны. Выявлено большое количество разнообразных нейропептидов, которые содержатся в телах и отростках нервных клеток центрального ядра: вазопрессина, окситоцина, энкефалина, субстанции P, нейротензина и других. Но если сведения о нейропептидах в центральном ядре 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 определенных функциональных систем.

Целью обзора явилась систематизация данных литературы последних двух десятилетий нового столетия, которые содержат детализацию данных по структурно-функциональной организации центрального ядра миндалевидного комплекса мозга, связям его субъядер, и уточняют функциональное значение выявленных в них нейропептидов.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ.

Топография. Центральное ядро (СЕ) миндалевидного комплекса (МК) в мозгу крысы представляет собой крупное скопление нейронов, которое локализуется в дорсомедиальной части его переднего и центрального отделов. Медиально оно граничит со зрительным трактом и внутренней капсулой, отделяющей его от латеральной гипоталамической области. Выше СЕ, ближе к дорсальной поверхности мозга, находятся базальные ганглии (globus pallidus et putamen). Под СЕ лежит медиальное ядро МК и скопление мелких нейронов, получившее название вставочных масс. Латеральной границей СЕ является продольная ассоциативная связка, отделяющая его от латерального ядра МК.

Краткие сведения по цитоархитектонике. Первое подробное описание СЕ у крысы дал Brodal [28], который указал, что оно образовано

клетками среднего и мелкого размера, но в центральных зонах ядра есть небольшая крупноклеточная часть, составляющая его медиальную поверхность. Детальное исследование цитоархитектоники СЕ у крысы проведено McDonald [97] с использованием комплекса методов (Ниссля, Гольджи, Клювера–Баррера). На основании полученных результатов этот автор предложил выделение в СЕ четырех частей (субъядер) — медиальной, промежуточной, латеральной и латеро-капсулярной. Совокупность первых трех частей представляет собой компактное скопление нейронов с высокой плотностью расположения клеток, т.е. полностью соответствует понятию “ядро”, широко используемому в нейроморфологии. Латеро-капсулярная часть — это новый регион МК, включенный [97] в состав СЕ и представляющий собой переходную зону между собственно центральным ядром и продольной ассоциативной связкой. Эта зона не представляет собой компактного скопления нейронов, а образована областью с дисперсно расположенными нейронами и клетками глии, т.е. обозначение его как “ядро” является условным, в силу этого в данной статье оно рассмотрено не будет.

Промежуточное субъядро ввиду того, что представляет собой небольшое по площади скопление среднего размера нейронов, трудно распознается на обычных сериях срезов, приготовленных по методу Ниссля. Надежно оно выявляется в мозгу мыши после введения в туберальную область латеральной гипоталамической области трейсера флуорогольд (fluorogold), который достигает этих нейронов СЕ [20]. Авторами этих исследований выявлены цитохимические маркеры нейронов промежуточного субъядра. Ими являются кальций-связывающие белки — кальбиндин и кальретитин, а также тирозин-гидроксилаза и мет-энкефалин.

Предложенное [97] деление СЕ на субъядра было одобрено многими исследователями, и стало широко использоваться в работах [37, 52, 66, 73, 110, 129].

СЕ располагается на территории переднего и центрального отделов МК [2], но поскольку в центральном отделе выделяют роstralный и каудальный уровни, характеристику цитоархитектоники СЕ в МК приводят на трех его уровнях (переднем, срединном и каудальном) [73, 122].

На роstralном полюсе СЕ вместе со вставочными массами примыкает к глубокой зоне переднего кортикального ядра с дорсальной стороны. Это довольно компактная группа нейронов, представленная однотипными клетками средних и мелких размеров. Крупные нейроны единичны, они распределяются в медиальной части ядра. Ядра нейронов светлые, округлой формы с сетевидным расположением связанных между собой

глыбок хроматина. Ядрышко обычно одно, располагается эксцентрично. Базофильная субстанция равномерно распределена по цитоплазме.

В центральном отделе МК СЕ располагается в его дорсальных зонах, примыкая к бледному шару (globus pallidus) и скорлупе (putamen). Медиальная и латеральная границы ядра четкие за счет волокнистых прослоек, отделяющих его от ядра ложа конечной полоски и базолатерального отдела МК. Разграничить СЕ и клеточные скопления вышележащих базальных ядер помогает тонкая глиальная прослойка, имеющаяся между ними. С вентральной стороны к СЕ прилежат скопления вставочных масс. Тела нейронов преимущественно округлой формы и средних размеров. Цитоплазма клеток светлая с небольшим количеством пылевидно распыленной базофильной субстанции. Ядро нейронов округло-овальной формы с нежной ахромативной сетью, единичными глыбками хроматина и окрашенным базофильно, эксцентрично расположенным ядрышком. В медиальной части ядра, в зоне, прилежащей к зрительному тракту, можно встретить группы крупных нейронов (в количестве не более 15–20) с полигональными или овальными телами. Базофильное вещество в цитоплазме этих клеток располагается сетевидно, ядра клеток имеют округлую форму, ядрышко гиперхромно, мелкие глыбки хроматина концентрируются в околядрышковой зоне.

Нейронная организация. Нейроны различных субъядер СЕ имеют особенности в характеристиках перикариона, разветвленности дендритов и аксонов [2, 97].

Медиальное субъядро образовано популяцией овальных, веретеновидных и грушевидных по форме тела клеток, перикарионы которых имеют крупные и средние размеры. Стволы дендритов толстые (2–4 мкм) со скудной ветвистостью, количество шипиков вариabельно, но преобладают редкошиповые. Дендриты распространяются на далекие расстояния от тела нейрона, имеют разветвления на концах. Аксоны нейронов начинаются от тела или у основания одного из первичных дендритов, имеют мало коллатералей, что позволяет относить их к числу проекционных.

Латеральное субъядро СЕ представляет собой скопление нейронов большее по площади, чем медиальное субъядро. Оно образовано нейронами средних размеров, хорошо определяется в каудальных двух третях СЕ. Перикарионы нейронов имеют овальные и сферические формы тел, от которых отходит от трех до пяти первичных дендритов, каждый из которых в свою очередь имеет от трех до шести ветвей, густо покрытых шипиками.

Промежуточная часть СЕ выглядит в виде небольшой группы клеток овальной формы, характеризующихся высокой плотностью упаковки.

Цитоплазма клеток отличается базофилией в сравнении с другими частями СЕ. Дендриты по своей характеристике сходны с таковыми в медиальной части СЕ, т.е. слабо разветвлены и имеют большую протяженность.

Опираясь на классификацию нейронов, разработанную Леонтович [6], изложенное выше можно обобщить следующим образом: в медиальном субъядре находятся ретикулярные нейроны, в латеральном субъядре нейроны имеют характеристики длинноаксонных густоветвистых клеток, а в пограничных с медиальным ядром зонах располагаются длинноаксонные редковетвистые нейроны типа короткодendrитных. Сведения о нейронной организации СЕ свидетельствуют о наличии в его составе редковетвистой и густоветвистой нейронных систем [6]. Их топография показывает, что медиальное субъядро, расположенное на границе со стволом мозга и содержащее редковетвистые нейроны, представляет собой филогенетически древнее образование. Склоняют к этому представлению и сведения о появлении центрального ядра, в филогенезе позвоночных, в тесном контакте с группой клеток, отростки которых дают начало самой древней из всех волокнистых систем МК — конечной полоске [2].

Ультраструктура нейронов и глии. Изучение ультраструктуры СЕ [5] позволило выявить, что часть нейронов интенсивно поглощает электроны, и носит характер “темных”. В них высокая электронная плотность ядра предопределена наличием большого числа интерхроматиновых гранул, количественно превосходящих глыбки гетерохроматина. А мелкая базофильная (пылевидная) зернистость в цитоплазме представлена скоплениями свободных рибосом и полисом. Признаки высокой транскрипционной активности ядра сочетаются с гипертрофией комплекса Гольджи, морфологическими показателями его секреторной активности и многочисленностью митохондрий. Все это свидетельствует о том, что нейроны, которые в электронном микроскопе носят характер темных, обладают высокой функциональной активностью с секреторной деятельностью, т.е. являются нейроэндокринными нейронами.

Наряду с “темными” нейронами в состав СЕ входят и “светлые”, т.е. проницаемые для электронов, нейроны. Для них характерно наличие ровного контура поверхности ядра (в то время как в темных нейронах отмечены множественные выбухания и инвагинации) с присутствием в нуклеоплазме характерных нежных хроматиновых нитей со скудностью гранулярного компонента, компактное ядрышко. В цитоплазме узкие каналы гранулярной эндоплазматической сети (ЭС) сочетаются с расширенными цистернами гладкой ЭС. Расположение мембран ЭС нерегу-

лярно. Немногочисленные митохондрии с уплотненным матриксом. В цитоплазме присутствуют везикулы с плотным центром. Число свободных рибосом в светлых нейронах уменьшено по сравнению с темными нейронами.

В латеральном субъядре СЕ в светлых нейронах определяется хорошо развитая гранулярная ЭС, они носят характер цитохромных нейронов. Светлое крупное, богатое эухроматином клеточное ядро находится в цитоплазме с хорошо развитой гранулярной ЭС, каналы которой в ряде клеток располагаются в виде параллельных рядов, имеющих значительную протяженность и несущих на своей поверхности рибосомы. Эта картина соответствует ультраструктуре телец Ниссля.

Нейропиль СЕ содержит миелиновые и безмиелиновые нервные волокна. Внутри терминалей выявлены многочисленные пузырьки с плотным центром, диаметр которых колеблется либо от 70 до 90 нм, либо от 100 до 120 нм, что свидетельствует о содержании в них катехоламинов и нейропептидов [3]. Сообщения о выявлении в составе СЕ катехоламинов содержатся в работах [13, 14], а о присутствии нейропептидов, таких как кортикотропин-рилизинг-фактор и субстанция Р, пишут [88, 93].

Наряду с этим, было немало и мелких светлых пузырьков, контуры которых были округлыми и овальными, для которых характерно содержание ацетилхолина и ГАМК [98]. Некоторые терминали содержали опустошенные везикулы, которые могли оставаться после высвобождения медиатора в межклеточные щели. Считается, что в ядре существует так называемая объемная трансмиссия, присущая катехоламинам, которые способны оказывать модулирующее действие на синаптическую передачу [57].

Синаптические контакты, обнаруженные в ядре, носили характер аксосоматических и аксошипиловых. При этом синаптические пузырьки были представлены светлыми пузырьками и везикулами с плотным центром.

Выявлялись и определенные особенности строения стенок капилляров, которые давали расширения на определенных участках, приводившие к формированию периэндотелиальных пространств. Найдены особенности взаимоотношения капилляров и астроцитов. В стенке артериального капилляра определялось наличие трех, а в одном из участков и четырех, листков базальной мембраны. В эндотелии выявлялись многочисленные ундулирующие складки, имевшие разветвления на своих длинных концах. Между листками базальной мембраны определялся неклеточный матрикс, содержащий большое число микропиноцитозных везикул. Наружный листок базальной мембраны формировал множество выпячиваний в форме складок, которые вдавались в

цитоплазму прилежащего астроцита. Вокруг сосуда располагалось несколько астроцитов, которые имели цитологические характеристики сходные с питуицитами нейрогипофиза [5]. Выявившиеся особенности строения сосудистой стенки, а также характерные черты цитологии астроцитарной глии позволяют предполагать наличие в СЕ особого механизма освобождения в кровь нейросекреторных субстанций, которая получила название – медленной гидрофобной резервной системы, осуществляющей депонирование гормонов [1].

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Основным медиатором СЕ является ГАМК, ее содержат 95% нейронов этого ядра, которые по своим морфологическим характеристикам являются средними шипиковыми нейронами [97]. На наличие ГАМК-ергических нейронов в СЕ указали также [18, 33].

Большое количество исследований посвящено изучению распределения в этом ядре катехоламинов. Показано, что в ядре обнаруживается высокая концентрация дофамина [58, 16]. С помощью биохимических, гистохимических и иммунофлуоресцентных методов установлено, что источниками приходящих в ядро дофаминергических нервных волокон, являются черное вещество и латеральная часть вентрального отдела покрышки среднего мозга. Они следуют в составе медиального пучка конечного мозга, и на уровне преоптической области включаются в вентральную амигдалофугальную систему.

Существуют убедительные доказательства об участии катехоламинов – норадреналина и дофамина – в формировании стресс-реакций [11]. При этом показано, что ДФ поступает к нейронам центрального и базолатерального ядер МК [137], где дофаминергические волокна тесно контактируют с нейронами, содержащими кортиколиберин, формируя преимущественно симметричные синапсы [16]. ДФ-β-гидроксилаза-содержащие волокна найдены идущими из гипоталамуса к нейронам СЕ, к которым также приходят *oxytocin/hypocretin* – иммунореактивные волокна. Предполагается, что это свидетельствует об участии этой структуры в формировании мотивации при регуляции пищевого поведения [19]. Наличие больших количеств дофамина в СЕ подтверждено при исследовании в нем активности тирозингидроксилазы – фермента, лимитирующего скорость биосинтеза ДОФА [153].

Регионарные особенности распределения дофамина и норадреналина в СЕ мало изучены. Известно лишь, что содержание дофамина преобладает в крупноклеточной части ядра (в медиальном субъядре), а также в его дорсолатеральной части.

Что касается норадренергических структур, для них характерна концентрация в ростральных и каудальных зонах ядра [40, 56].

Норадреналин (НА) поступает в МК по системам волокон, которые начинаются у крыс в клеточных телах, расположенных в *locus coeruleus*, в ретикулярной формации мозга, а также в продолговатом мозге и ядре одиночного тракта. Производящие НА нейроны формируют небольшие скопления, которые обозначены как A_1 – A_7 . Выделяют два тракта восходящих норадренергических волокон. Дорсальный путь берет начало от клеточных тел, расположенных в *locus coeruleus* (A_6) и достигает МК через вентральную покрышку среднего мозга в составе медиального пучка конечного мозга и вентральной амигдалофугальной системы [104]. Вентральный путь начинается от клеток моста и продолговатого мозга (A_1 , A_2 , A_5 , A_7), часть этих волокон попадает в МК, кроме указанных выше трактов, через конечную полоску, поступая к базолатеральному и центральному ядрам, а также нейронам передней амигдаларной области и вставочных масс [35, 154].

Указанные пути являются двусторонними, т.е. содержат как амигдалопетальные, так и амигдалофугальные волокна, по системе которых полисенсорная информация, анализируемая МК, приобретая эмоциональную окраску, может достигать норадренергические центры ствола мозга и оказывать влияние на уровень их функциональной активности [47, 145, 147]. При этом влияние различных ядер МК на норадреналин-производящие нейроны ствола мозга неоднозначно: показано, что медиальное ядро может оказывать стимулирующее, а СЕ – ингибирующее влияние при действии психогенных стрессоров [47]. Модулирующее влияние МК на деятельность катехоламинергических центров мозга особенно четко проявляется в процессе осуществления стресс-реакции [141].

Функции НА в МК связывают с его участием в формировании эмоций, процессов обучения, долговременной памяти [120, 130, 140]. Предполагается синергизм влияния глюкокортикоидов и НА на формирование механизмов долговременной памяти [130]. Отмечено увеличение содержания НА в МК при стресс-реакции [147, 154], при этом его высокие концентрации выявлены в СЕ и медиальном ядрах [90, 104]. Показано вовлечение НА в патогенетические механизмы посттравматического стресса, тревожности и страха [104]. Большую роль при этом играет способность норадреналина подавлять ГАМК-ергическое торможение проекционных нейронов латерального ядра МК и способствовать долговременной потенциации таламо-амигдаларных синапсов в условиях интактных ГАМК рецепторов. Данные показывают, что эффект НА на торможение мо-

жет быть результатом его влияния на снижение возбудимости локальных интернейронов, без прямого эффекта НА на выделение ГАМК из синаптических везикул и без изменения работы ГАМК-рецепторов. Таким образом, формирование памяти страха может происходить путем формирования долговременной потенциации в путях, опосредующих условные стимулы [140].

Впервые о наличии НА в МК указали [79]. Подробно распределение норадреналинергических волокон в субъядрах СЕ ядра изучено [15]. Им показано, что НА-терминали распространяются в медиальном субъядре СЕ, при этом они формируют асимметричные синапсы. В медиальном субъядре, приходящие из ствола НА-ергические терминали содержат пептид Y, а нейроны медиального субъядра являются ГАМК-ергическими.

Из группы индоламинов выявлен серотонин. Известно [4], что серотонинергические волокна приходят в СЕ из ядер шва среднего мозга, следуя через латеральную гипоталамическую область [4, 17].

Большой интерес представляют сведения о наличии в МК собственной гистаминергической системы. Маркером этого амина является гистидиндекарбоксилаза, активность которой отмечалась в СЕ и ряде других ядер этого образования мозга [4, 24].

Исследование распределения ацетилхолинэстеразы в СЕ у различных видов животных (кролик, крыса, обезьяна) и у человека показало, что активность фермента различна в его субъядрах. Согласно данным [108] наименьшая активность фермента выявлена в промежуточной части СЕ, наибольшая – в медиальной, в то время как [153] отметили, что наивысшая активность фермента была в латеральном субъядре СЕ. Наличие в СЕ не только ацетилхолинэстеразы, но и холинацетилтрансферазы подтверждено при использовании высокочувствительного радиохимического метода [24], а также при одновременном использовании комплекса методов, выявляющих наряду с указанными ферментами также ацетилхолина [107]. В латеральном субъядре СЕ иммуноцитохимически выявлены мускариновые рецепторы второго типа, которые могут модулировать деятельность нейронов, особенно тех которые содержат соматостатин и нейропептид Y, участие которых показано в процессах консолидации памяти [99].

В составе СЕ выявлены нейроны, способные синтезировать окись азота, который является газообразным нейромедиатором, оказывающим свое влияние на функциональную активность различных структур мозга. Любашиной [7] с использованием гистохимического метода определения внутриклеточной никотинамид-динуклеотид-фосфат-диафоразы (НАДФ-д) изучены эффекты электрической стимуляции идентифицированных групп нейронов МК на активность

нейрональной NO-синтазы в клетках иннервируемых ими областей передней лимбической и инсультальной коры, а также вегетативных центров гипоталамуса, моста и продолговатого мозга. Автором впервые показано, что наиболее выраженные проекции промежуточного и медиального субъядра СЕ адресованы структурам восходящей части центральной вегетативной нервной сети – латеральной гипоталамической области, парабрахимальному комплексу моста и ядру одиночного тракта.

В результате осуществления оригинальной серии исследований, основанной на сочетании традиционных гистохимических и современных электрофизиологических методов, автором [7] получены приоритетные данные, впервые демонстрирующие модулирующие влияния базального и СЕ МК на NO-синтезирующую активность клеток иннервируемых ими кортикальных и субкортикальных областей центральной вегетативной нервной сети.

Полученные в ходе выполнения работы данные о влияниях базального и СЕ МК на NO-синтезирующую активность клеток иннервируемых ими областей коры, гипоталамуса и продолговатого мозга являются первым экспериментальным доказательством включения нитроергической системы мозга в процессы амигдалофугальной модуляции структур центральной вегетативной нервной сети и расширяют наши представления о функциональной роли окиси азота в пределах центральной нервной системы.

СВЯЗИ СУБЪЯДЕР ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА.

Сведения, характеризующие связи СЕ без учета его деления на субъядра, представлены в многочисленных статьях, опубликованных в двадцатом столетии. Все они обобщены в монографии [2]. В настоящей статье мы приводим только ту литературу, которая учитывает субъядерную организацию СЕ.

Большее количество холмологических исследований определяют медиальное субъядро СЕ как центр интеграции приходящей в СЕ информации и основной канал ее выхода из этого ядра.

Эфферентные связи медиального субъядра СЕ направляются к центрам ствола мозга: в паравентрикулярное гипоталамическое ядро, латеральный гипоталамус, безымянную субстанцию и ядро заднего лимба передней комиссуры, центральное серое вещество среднего мозга, парабрахимальное ядро, ретикулярное ядро моста, дорсальное ядро вагуса и ядро ложа конечной полоски [31, 51, 68, 69, 113, 143].

Bowman et al. [32] выявили, что проекции к ростральной латеро-вентральной части продолговатого мозга, где располагаются центры, осуществ-

ляющие контроль кардиоваскулярных, респираторных, метаболических и двигательных функций, идут от различных частей переднего мозга, но самый высокий процент нейронов, являющихся источником формирования этих проекций является СЕ (77%). Респираторные влияния центрального ядра показаны также в работе [9]. Описаны связи медиального субъядра СЕ с норадренергическим центром ствола мозга — голубым пятном (*locus coeruleus*) и дорсальным ядром шва, где локализуются нейроны, синтезирующие серотонин [123–126], а также с периакведуктальной областью среднего мозга [142]. Совокупность этих сведений позволила образно обозначить СЕ как “контролер ствола мозга” [36]. Приведенные сведения позволяют понять важную роль СЕ в регуляции вегетативных и эндокринных реакций, являющихся неотъемлемой частью любых форм поведения.

Афферентные связи медиальное субъядро СЕ получает из латерального субъядра СЕ, вставочных масс и ядра ложа конечной полоски и базолатерального ядра МК [34, 63, 109, 110]. Уточняя взаимосвязи медиального и латерального субъядра СЕ, [66] показали, что ГАМК-ергические нейроны латерального субъядра СЕ, которые экспрессируют протеин-киназу С-дельта (*protein kinase C-delta* (PKC δ)), осуществляют тормозный контроль эфферентных нейронов медиального субъядра СЕ, а также формируют тормозные синапсы на нейронах своего субъядра, которые не экспрессируют указанную протеинкиназу. Кроме центров ствола мозга, афферентные связи у медиального субъядра СЕ существуют с таламусом и фронтальной корой [27, 133].

Латеральное субъядро получает афферентные связи из таламуса и неокортекса [113], безымянной субстанции и парабрахияльного ядра ствола мозга [31, 87]. Эфферентные волокна выходят из СЕ через медиальное субъядро.

НЕЙРОПЕПТИДЫ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЯДРЕ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Выявлено большое количество разнообразных нейропептидов, которые содержатся в телах и отростках нервных клеток СЕ: энкефалина, субстанции Р, нейротензина, соматостатина, кортиколиберина, холецистокинина, вазоактивного кишечного полипептида и др. Но если сведения о нейропептидах в СЕ 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 определенных функциональных систем.

Вазопрессин и окситоцин. Наибольший прогресс в наших знаниях о нейропептидах в СЕ произошел в отношении вазопрессина (ВП) и окситоцина (ОК). Если раньше считалось, что их воздействие на нейроны осуществляется через кровь, куда они попадают из нейрогипофиза, то сегодня установлено, что и ВП, и ОК, синтезируемые в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, доставляются в СЕ аксонами нейронов указанных ядер, которые протягиваются из гипоталамической области не только к ядрам МК, но и ряду других структур конечного мозга [76]. Первые сведения о возможности такого транспорта нонапептидов появились в конце прошлого столетия [5], но, не имея прочной доказательной базы, а, поэтому, были встречены скептически. В настоящее время с помощью комплекса современных нейростологических методик установлено, что аксоны крупноклеточных нейросекреторных клеток достигают МК из двух источников: внутриамигдаларной порции ядра ложа конечной полоски и паравентрикулярного ядра гипоталамуса [67].

Сведения о возможности синтеза в крупноклеточных нейросекреторных нейронах ряда других пептидов также проливают свет на их наличие в СЕ, т.к. они могут быть доставлены по тем же аксонам, которые приносят в СЕ ВП и ОК. Так показано, что в нейронах, синтезирующих ВП, локализованы диноρφин, а также апелин [49], галанин [81], нейроэндокринные регуляторные пептиды (NERPs) [59, 151], гипофизарный аденилат-циклаза активирующий полипептид (PACAP) [61] и секретин [43], каждый из которых может быть локализован с ВП в везикулах с плотным центром [148].

В нейронах, синтезирующих ОК выявлена колокализация с этим октапептидом проэнкефалина А, предшественника μ -опиоидных пептидов [95] и диноρφина [55]. Кроме указанных нейропептидов, крупноклеточные нейросекреторные клетки экспрессируют высокие уровни синтазы оксида азота [71], а их везикулы с плотным центром содержат большие количества АТФ [115].

Также показано, что аксоны крупноклеточных нейросекреторных клеток наряду с ВП и ОК, содержат глутамат, который определяется в многочисленных мелких везикулах в расширениях аксонов [12, 72, 101].

ВП и ОК оказывают свое влияние на деятельность нейронов СЕ через рецепторы: V1A, V1B, V2, и OTR [68, 80, 106], распределение которых в различных областях мозга показано у лабораторных животных и человека, у которого наибольшая концентрация определялась в центральном и базолатеральном ядрах [29]. И ВП, и ОК участвуют в регуляции стресс-реакций [25], и вовлечены в патогенез многих психоневрологических забо-

леваний [53, 54]. Однако, характер вызываемых ими процессов в организме противоположный [144]. В то время как ВП повышает тревожность и вызывает развитие депрессии [67], ОК снижает уровень тревожности и обладает антидепрессивным действием [48]. Различие в формируемых эффектах влияния ВП и ОК объясняется особенностями механизмов их влияния на рецепторы, а также уровнями экспрессии генов рецепторов ВП и ОТ, которое может изменяться при стрессовых ситуациях [64]. Наиболее часто ВП оказывает свое влияние в СЕ через V1A, но не V1B и V2 [68].

ВП и ОТ входят в состав функциональных систем, регулирующих разные формы социального поведения. Показано, что ВП принимает участие в регуляции материнского агрессивного через V1A [30], и полового поведения [142]. Принимая участие в формировании тех или иных форм поведения, ВП и ОК регулируют, в первую очередь, вегетативные компоненты поведения [68].

Интраназальное введение окситоцина благотворно сказывается при лечении ряда психоневрологических расстройств, таких как аутизм, тревожность, стресс, послеродовые депрессии [105, 127].

Нейротензин. Тридекапептид нейротензин (НТ), синтез которого происходит в ЦНС и в слизистой оболочке тонкого кишечника, принимает участие в регуляции многих физиологических процессов. Известно, что он регулирует тонус гладкой мускулатуры, оказывает влияние на углеводный обмен, терморегуляцию, в гипофизе усиливает секрецию лютеинизирующего гормона и пролактина, влияет на ноцицепцию [42], а также участвует в формировании разных форм социального поведения [86, 134]. Известно, что система нейротензина страдает при шизофрении [60].

В СЕ НТ-экспрессирующие нейроны локализируются преимущественно в его латеральном субъядре, в меньшей степени – в медиальном субъядре [96], где НТ колокализован с соматостатином (СОМ), кортикотропин-релизинг-фактором (КРФ) и тахикинином 2 [10]. Уместно также отметить, что в латеральном субъядре СЕ имеет место экспрессия *DRD2*, что позволяет объяснить участие дофаминергической системы в комплексе с НТ в процессах подкрепления [46, 96], консолидации процессов памяти [83, 84], которые происходят с участием рецептора НТ NTS1 [82].

Одной из форм социального поведения, в организации которого участвуют НТ-синтезирующие нейроны СЕ является материнское агрессивное поведение, направленное за защиту потомства [60]. Оно проявляется при снижении экспрессии НТ в нейронах латерального субъядра. НТ-содержащие нейроны СЕ способны оказывать модулирующие влияние на активность ГАМК-ергических нейронов таламуса, которые регулируют электрофизиологические характеристики сна [91].

Опиоидная система СЕ. Нейроны СЕ содержат опиоидные пептиды и их рецепторы. Среди опиоидных рецепторов выделяют: рецепторы типа μ (MOR), рецепторы типа δ (DOR) и рецепторы типа κ (KOR).

Наиболее полно в литературе по нейропептидам СЕ освещены характеристики мет-энкефалина и лей-энкефалина и их рецепторов. Они образуются протеолитическим расщеплением полипептидного гормона проэнкефалина А. Их основное действие осуществляется через дельта-рецепторы (δ , DOR) и мю-рецепторы (μ , MOR), но одновременно с этим показано, что каждый из опиоидных пептидов способен связываться с любым из трех “классических” типов опиоидных рецепторов (μ , δ , κ) различается только эффективность подобных связей [8, 70].

Нейроны СЕ, содержащие энкефалин (ЭНК), являются ГАМК-ергическими, они содержат переносчики глутамата 1 и 2 типа, а также глутамат декарбоксилазу 65. Это установлено с помощью реакции гибридизации *in situ* [117].

ЭНК-экспрессирующие нейроны СЕ входят в состав функциональной системы мозга (совместно с паравентрикулярным ядром гипоталамуса и перегородкой [23, 75]), регулирующей пищевое поведение [38, 39, 112]. Его нарушение, проявляющееся в повышенной тяге к употреблению жирной пищи [39] приводит к развитию ожирения, в патогенезе которого задействована MOR-система СЕ. Одним из эффективных лечебных процедур при ожирении является операция по шунтированию желудка (Roux-en-Y), которая снижает активность MOR-системы СЕ [100]. Также показано, что ЭНК-экспрессирующие нейроны и нейроны, содержащие кальретицин (*calretinin*) СЕ вовлечены в регуляции водно-солевого обмена [136, 152]. По мнению [23] опиоидная система СЕ оказывает модулирующее влияние на центр аппетита в паравентрикулярном ядре (ПВЯ), она устраняет анорексию, вызванную введением меланокортина в ПВЯ.

Нейроны СЕ, экспрессирующие динорфин, участвуют в регуляции реакции стресс через KOR систему, при этом определяется колокализация с КРФ [62, 94]. Эфферентные пути из СЕ в гипоталамус, содержащие два указанных нейропептида, формируют контакты с норадренергическими нейронами. При этом показано, что если колокализованы динорфин и КРФ, формирующееся поведение на стресс у крыс характеризуется активной стратегией. Если динорфин колокализован с ЭНК – формируемое поведение на стресс характеризуется пассивной стратегией [100, 124, 126].

Результаты исследований, выполненных традиционными нейрофизиологическими методами (регистрация поведения, введение агонистов и антагонистов MOR и DOR) выявили роль ЭНК-

экспрессирующих нейронов СЕ в механизмах формирования повышенной тревожности и страха [111, 118, 121, 149]. Использование современных генетических технологий для уточнения вовлечения СЕ в состав системы тревожности и страха, вероятно, из-за методических трудностей, привело к противоречивым данным. Так, [78] в экспериментах на мышах с нокаутом гена препроэнкефалина зарегистрировали повышение уровня тревожности, которая была выявлена по результатам поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте, в открытом поле, с использованием установки светлая–темная камера и теста на принудительное плавание. Реакцию нейронов СЕ выявляли с помощью реакции – с-Fos. К иным результатам привел эксперимент [116], в котором экспрессия гена энкефалина блокировалась РНК-интерференцией с помощью ShRNA (малых РНК, образующих шпильки, small hairpin RNA). В этом эксперименте авторы отметили анксиолитический эффект. Авторы пришли к выводу, что вопрос об участии ЭНК-экспрессирующих нейронов СЕ в формировании тревожности и страха требует продолжения исследований.

Мет-ЭНК-экспрессирующие нейроны СЕ повреждаются при фетальном алкогольном синдроме (Fetal Alcohol Syndrome [89]), который развивается у плода при употреблении больших количеств алкоголя и наркотиков беременными женщинами. Наряду с СЕ в процесс вовлекаются ряд других отделов мозга, таких как префронтальная кора, прилежащее ядро, гипоталамус. Изменения в мозгу проявляются в последующем формированием девиантного поведения. В эксперименте на предпочитающих алкоголь крысах линии Fawn-Hooded установлено, что хроническое употребление алкоголя приводит к повышению экспрессии mRNA препроэнкефалина в СЕ [44].

Установлено, что СЕ вовлечено в процессы подкрепления и вознаграждения [39, 45, 103, 121, 139], что острая доза этанола повышает с-Fos – иммунореактивность ЭНК нейронов и высокие уровни ЭНК в СЕ рассматриваются как предиктор предрасположенности к развитию алкоголизма [74].

По мнению одних авторов эффект морфина осуществляется за счет дельта-опиоидных рецепторов, которые тормозят (ингибируют) выделение глутамата из пресинаптических окончаний аксонов, приходящих в СЕ [26]. Это показано после воздействия на крыс обработанных морфином агониста дельта-опиоидов ([D-Pen(2), D-Pen(5)]-enkephalin). Однако, по другим данным, установлено, что только мю-опиоидный рецептор присутствует на пресинаптических глутаматергических терминалах в нейронах СЕ, и его активация снижает вероятность высвобождения глутамата через сигнальный путь, включающий фосфолипазу А и

пресинаптический, 4AP-чувствительный калиевый канал [155].

Опиоидная трансмиссия в СЕ участвует в оценке “привлекательности” стимулов из окружающей среды, что может эффективно влиять на поведение, направленное на получение вознаграждения [92].

По мнению [122] СЕ МК является удобным объектом для исследования механизмов развития хронического алкоголизма, т.к. представляет собой такой центр мозга, который вовлекается в реализацию стресс-реакций, при этом формируемые нейрорхимические сдвиги в его пептидергической и катехоламиноергической системе свидетельствуют о развитии аддиктивных расстройств. При этом показано, что ЭНК играет определенную роль на ранних стадиях аддиктивного цикла и в инициации зависимости, а КРФ играет определенную роль в поддержании приема и рецидивов [122].

[85] установили, что приходящие холинергические терминалы и их синапсы с опиоидсодержащими нейронами СЕ способствуют усилению ноцицепции за счет повышения выделения эндорфина и ЭНК. Тожественные данные получили и [132], которые показали, что в СЕ эти опиоидные пептиды участвуют в системе антиноцицепции.

Нейропептид Y, включающий в себя 36 аминокислот, широко распространен в центральной нервной системе. Он участвует в регуляции аппетита, восприятие боли, поддержании энергетического гомеостаза, а также оказывает анксиолитическое действие [150]. Известны пять рецепторов этого пептида, наиболее распространенными среди них являются пресинаптический Y2 и постсинаптический Y1 рецепторы, они выявлены в гиппокампе, гипоталамусе и в амигдале [138]. В СЕ нейропептид Y экспрессирующие нейроны содержат соматостатин и кальретинин, а некоторые из них – рецептор дофамина первого типа. Интересным является то, что нейропептид Y-экспрессирующие нейроны никогда не содержат рецептор Y2. Экспериментальные данные показывают, что нейропептид Y, синтезируемый в определенной популяции нейронов СЕ, способен модулировать афферентные и эфферентные проекции СЕ через пресинаптические Y2 рецепторы, локализованные на возбуждающих и тормозных синапсах. Основной выход информации из СЕ происходит через его медиальное субъядро, эфферентные связи которого направляются в гипоталамус, ствол мозга и ядро ложа конечной полочки [51].

Холецистокинин (ХЦК) представляет собой пептид, который синтезируется не только в желудочно-пищеварительном тракте, но и в различных частях центральной и периферической нервной системы. В СЕ у крысы описаны небольшие

скопления ХЦК-содержащих нейронов в различных его субъядрах. Они выявляются и в МК свиньи, при этом никогда с другими пептидами в нейронах не колокализуются [131]. ХЦК, часто используемый в экспериментах с созданием модели анорексии, оказывает свое воздействие через свои рецепторы второго типа, активируя РКС- δ нейроны СЕ [33], часть из которых способна экспрессировать рецептор пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP receptor [65]). Наряду с анорексическим действием [38] ХЦК обладает анксиогенным и проноцицептивным [50, 114, 128, 146] действием, принимает участие в регуляции водно-солевого обмена [102].

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), выявляемый в различных отделах нервной системы и пищеварительного тракта, в СЕ обнаружен в его медиальном и латеральном субъядрах, нейроны которых, кроме ВИП, содержат ГАМК, нейротензин, соматостатин и синтазу оксида азота (nitric oxide synthase, NOS [22, 119]). ВИП-иммунопозитивные нейроны немногочисленны, и в них никогда не выявляются другие пептиды [131]. Интересным является также факт обнаружения в СЕ содержащих ВИП терминалей аксонов, формирующих синапсы на телах и дендритах нейронов, в которых выявляется DARPP-32 [77]. Этот белок представляет собой компонент сигнал-трансдукторного пути, реализующего влияние дофамина через D_1 - и D_2 -рецепторы. Показано, что стимуляция D_1 -рецепторов приводит к усилению фосфорилирования DARPP-32 через активацию PKA, в то время как стимуляция D_2 -рецепторов вызывает противоположный эффект – снижая фосфорилирование этого белка через ингибирование PKA [21]. Предполагается, что ВИП может взаимодействовать с этим белком, изменяя его фосфорилирование [77], и это взаимодействие играет важную роль в механизмах регуляции состояния автономной нервной системы при стрессах. В литературе имеются сведения, позволяющие предполагать регулирующее влияние ВИП, введенного в виде инъекции в СЕ, на формирование процессов обучения и памяти [41], а также электрофизиологические характеристики сна [135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральное ядро (СЕ) миндалевидного комплекса (МК) в мозгу крысы представляет собой крупное скопление нейронов, которое локализуется в дорсомедиальной части его переднего и центрального отделов. Оно входит в состав филогенетически древней кортикомедиальной группы структур МК.

Первое подробное описание СЕ у крысы дал Brodal [28], снабдив его цитоархитектонической

картой МК. Детальное исследование цитоархитектоники СЕ провел McDonald [97], предложив выделить в его составе четырех частей (субъядер) – медиальной, промежуточной, латеральной и латерально-капсулярной. Совокупность первых трех частей представляет собой компактное скопление нейронов с высокой плотностью расположения клеток, т.е. полностью соответствует понятию “ядро”, широко используемому в нейроморфологии. Латеро-капсулярная часть – это новый регион МК, включенный McDonald [97] в состав СЕ и представляющий собой переходную зону между собственно СЕ и продольной ассоциативной связкой. Эта зона не представляет собой компактного скопления нейронов, а образована областью с дисперсно расположенными нейронами и клетками глии, т.е. обозначение его как “ядро” является условным, в силу этого в данной статье оно не рассматривалось. Предложенное [97] деление СЕ на субъядра было одобрено многими исследователями, и широко используется [37, 52, 66, 73, 110, 129].

Сведения о нейронной организации СЕ свидетельствуют о наличии в его составе редковетвистой и густоветвистой нейронных систем [6]. Их топография показывает, что медиальное субъядро, расположенное на границе со стволом мозга и содержащее редковетвистые нейроны, представляет собой самое филогенетически древнее образование в составе СЕ. Склоняют к этому представлению и сведения о появлении центрального ядра, в филогенезе позвоночных, в тесном контакте с группой клеток, отростки которых дают начало самой древней из всех волокнистых систем МК – конечной полоске [2].

Изучение ультраструктуры СЕ [5] позволило выявить в его составе нейроэндокринные нейроны, находящиеся в разных функциональных состояниях, содержащих синаптические пузырьки, наполненные катехоламинами и нейропептидами [3, 13, 14, 88, 93]. Наряду с этим, обнаружены мелкие светлые пузырьки, содержащие ацетилхолин и ГАМК [98]. Формируемые в ядре синапсы являются аксосоматическими и аксошипиковыми. Выявлены определенные особенности строения стенок капилляров, которые давали расширения на определенных участках, приводившие к формированию периэндотелиальных пространств. Найдены особенности взаимоотношения капилляров и астроцитов, которые позволяют предполагать наличие в СЕ особого механизма освобождения в кровь нейросекреторных субстанций, которая получила название – медленной гидрофобной резервной системы, осуществляющей депонирование гормонов [1].

Основным медиатором СЕ является ГАМК, ее содержат 95% нейронов этого ядра, которые по своим морфологическим характеристикам являются средними шипиковыми нейронами [97].

Показано, что в ядре обнаруживается высокая концентрация дофамина [15, 58], при этом источниками приходящих в ядро дофаминергических нервных волокон являются черное вещество и латеральная часть вентрального отдела покрышки среднего мозга. Норадреналин (НА) поступает в СЕ по системам волокон, которые начинаются у крыс в клеточных телах, расположенных в *locus coeruleus*, в ретикулярной формации мозга, а также в продолговатом мозге и ядре одиночного тракта. НА и дофамин СЕ участвуют в формировании стресс-реакций [11, 90, 104]. ДФ- β -гидроксилаза-содержащие волокна найдены идущими из гипоталамуса к нейронам центрального ядра, к которым также приходят *orexin/hypocretin* – иммунореактивные волокна. Предполагается, что это свидетельствует об участии этой структуры в формировании мотивации при регуляции пищевого поведения [19]. Функции НА в МК связывают с его участием в формировании эмоций, процессов обучения, долговременной памяти [120, 130, 140]. Показано вовлечение НА в патогенетические механизмы посттравматического стресса, тревожности и страха [104].

Исследование распределения ацетилхолинэстеразы в СЕ у различных видов животных (кролик, крыса, обезьяна) и у человека показало, что активность фермента различна в его субъядрах. Согласно данным [108] наименьшая активность фермента выявлена в промежуточной части СЕ, наибольшая – в медиальной, в то время как [153] отметили, что наивысшая активность фермента была в латеральном субъядре СЕ. В латеральном субъядре СЕ выявлены мускариновые рецепторы второго типа, которые могут модулировать деятельность нейронов, особенно тех, которые содержат соматостатин и нейропептид Y, участие которых показано в процессах консолидации памяти [99].

В составе СЕ выявлены нейроны, способные синтезировать окись азота [7], который является газообразным нейромедиатором, и указанным автором впервые изучены эффекты электрической стимуляции идентифицированных групп нейронов МК на активность нейрональной NO-синтазы в клетках иннервируемых ими областей передней лимбической и инсулярной коры, а также вегетативных центров гипоталамуса, моста и продолговатого мозга. Автором [7] впервые показано, что наиболее выраженные проекции промежуточного и медиального субъядра СЕ адресованы структурам восходящей части центральной вегетативной

нервной сети – латеральной гипоталамической области, парабрахиальному комплексу моста и ядру одиночного тракта.

Сведения, характеризующие связи СЕ без учета его деления на субъядра, представлены в многочисленных статьях, опубликованных в двадцатом столетии. Все они обобщены в монографии [2]. В настоящей статье приведена только та литература, которая учитывает субъядерную организацию СЕ. Она позволяет представить общую схему коммуникаций СЕ с остальным мозгом. Медиальная часть СЕ является местом входа в МК (и лимбическую систему) интрацептивной информации, а также важным каналом для реализации регуляторных влияний на висцеральную сферу. Латеральная часть СЕ устанавливает связи с корковыми формациями и ядрами зрительного бугра. Этот факт позволяет предположить, что с помощью этой части ядра МК передает полученную информацию через ядра таламуса в высшие интегративные системы и само испытывает их влияние.

Выявлено большое количество разнообразных нейропептидов, которые содержатся в телах и отростках нервных клеток СЕ. Но если сведения о нейропептидах в СЕ 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 определенных функциональных систем.

Наибольший прогресс в наших знаниях о нейропептидах в СЕ произошел в отношении вазопрессина (ВП) и окситоцина (ОК). Сегодня установлено, что и ВП, и ОК, синтезируемые в нейронах ядер гипоталамуса, доставляются в СЕ аксонами нейронов указанных ядер, которые протягиваются из гипоталамической области не только к ядрам МК, но и ряду других структур конечного мозга [76]. В настоящее время с помощью комплекса современных нейрогистологических методик установлено, что аксоны крупноклеточных неросекреторных клеток достигают МК из двух источников: внутриамигдаллярной порции ядра ложа конечной полоски и паравентрикулярного ядра гипоталамуса [67].

Тридекапептид нейротензин (НТ), синтез которого происходит в ЦНС и в слизистой оболочке тонкого кишечника, принимает участие в регуляции тонуса гладкой мускулатуры, оказывает влияние на углеводный обмен, терморегуляцию, в гипофизе усиливает секрецию лютеинизирующего гормона и пролактина, влияет на ноцицепцию

[42], а также участвует в формировании разных форм социального поведения [86, 134]. Известно, что система нейротензина страдает при шизофрении [60], задействована в процессах подкрепления [46, 96], консолидации процессов памяти [83, 84], которые происходят с участием рецептора НТ NTS1 [82]. НТ-синтезирующие нейроны СЕ участвуют в формировании материнского агрессивного поведения, направленное за защиту потомства [60], а также способны оказывать модулирующие влияние на активность ГАМК-ергических нейронов таламуса, которые вовлечены в механизмы формирования сновидений [91].

По опиоидной системе СЕ наиболее полно освещены характеристики мет-энкефалина и лей-энкефалина и их рецепторов. Они входят в состав функциональной системы мозга, регулирующей пищевое поведение [39, 112], а также вовлечены в регуляции водно-солевого обмена [136, 152]. Имеются противоречивые пока результаты о вовлечении ЭНК-экспрессирующих нейронов СЕ в механизмы формирования повышенной тревожности и страха [111, 118, 121, 149].

Мет-ЭНК-экспрессирующие нейроны СЕ повреждаются при фетальном алкогольном синдроме (Fetal Alcohol Syndrome [89]). В основе этого явления лежит повышение экспрессии mRNA препроэнкефалина (preproenkephalin) в СЕ [44].

Установлено, что ЭНК-экспрессирующие нейроны СЕ вовлекаются в процессы подкрепления и вознаграждения [39, 45, 103, 121, 139], при этом высокие уровни ЭНК в СЕ рассматриваются как предиктор предрасположенности к развитию алкоголизма [74].

Нейропептид Y участвует в регуляции аппетита, восприятие боли, поддержании энергетического гомеостаза, а также оказывает анксиолитическое действие [150].

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) в СЕ обнаружен в его медиальном и латеральном субъядрах, нейроны которых, кроме ВИП, содержат ГАМК, нейротензин, соматостатин и синтазу оксида азота [22, 119]. Интересным является факт обнаружения в СЕ содержащих ВИП терминалей аксонов, формирующих синапсы на телах и дендритах нейронов, в которых выявляется DARPP-32 [77]. Этот белок представляет собой компонент сигнал-трансдукторного пути, реализующего влияние дофамина через D₁- и D₂-рецепторы. Показано, что стимуляция D₁-рецепторов приводит к усилению фосфорилирования DARPP-32 через активацию PKA, в то время как стимуляция D₂-рецепторов вызывает противоположный эффект — снижая фосфорилирование этого белка через ингибирование PKA [21]. Пред-

полагается, что ВИП может взаимодействовать с этим белком, изменяя его фосфорилирование [77], и это взаимодействие играет важную роль в механизмах регуляции состояния автономной нервной системы при стрессах. В литературе имеются сведения, позволяющие предполагать регулирующее влияние ВИП, введенного в виде инъекции в СЕ, на формирование процессов обучения и памяти [41], а также механизмы формирования сновидений [135].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. М., Наука, 1979. 228 С.
2. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М.: Наука, 1993.
3. Гарлов П.Е. Морфофункциональная основа пластичности нейросекреторных клеток // Цитология. 2002. Т. 44. № 8. С. 747–767.
4. Ильюченко Р.Ю., Гишинский М.А., Лоскутова Л.В. и др. Миндалевидный комплекс (связи, поведение, память). Новосибирск: Наука, 1981.
5. Калимуллина Л.Б., Ахмадеев А.В. Миндалевидный комплекс мозга: ультраструктура центрального ядра // Фундаментальные исследования. 2004. № 4. С. 28–31.
6. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образования переднего мозга. М.: Медицина, 1978. 384 с.
7. 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.
8. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Опиоидные системы головного мозга: нейроанатомия и физиологические характеристики // Наркология. 2013. № 7. С. 83–91.
9. Романова И.Д. Респираторные влияния ядер миндалевидного комплекса и механизмы их реализации. Автореф. ... дис. канд. биол. наук. Самара, Самарский госуниверситет. 2005. 22 с.
10. Чепурнов С.А., Чепурнова И.Е. Нейропептиды и миндалина. М.: Изд-во МГУ. 1985. 128 с.
11. Шаляпина В.Г. Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби, 2005.
12. Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B., Minibaeva Z.R., Nagaeva D.V., Shakirova G.R. Neurosecretory cells from the amygdala // Bull. Eksp. Biol. Med. 1999. V. 128. № 10. С. 466–470.
13. Asan E. Interrelationships between tyrosine hydroxylase-immunoreactive Dopaminergic afferents and Somatostatinergic neurons in the Rat Central Amygda-

- loid Nucleus // *Cell. Tissue Res.* 1997. V. 107. № 1. P. 65–79.
14. *Asan E.* Ultrastructural Features of Tyrosine-Hydroxylase-Immunoreactive Afferents and Their Targets in the Rat Amygdala // *Histochem. Cell Biol.* 1997. V. 288. № 3. P. 449–469.
 15. *Asan E.* The catecholaminergic innervation of the rat amygdala // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 1998. V. 142. № 2. P. 1–118.
 16. *Asan E., Yilmazer-Hanke D., Eliava M. et al.* The corticotropin-releasing factor (CRF)-system and monoaminergic afferents in the central amygdala: investigations in different mouse strains and comparison with the rat // *Neuroscience.* 2005. V. 131. № 4. P. 953–967.
 17. *Azmitia E.G., Siegel M.* An autoradiographic analysis of the differential ascending projection of dorsal and medial raphe nuclei in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 179. № 3. P. 641–668.
 18. *Babaev J., Piletti Chatain c., Krueger-Burg D.* Inhibition in the Amygdala Anxiety // *Circuitry Exp. Mol. Med.* 2018. V. 50. № 4. P. 18–20.
 19. *Baldo B., Daniel R., Berridge C., Kelley A.* Overlapping distributions of orexin/hypocretin- and dopamine-beta-hydroxylase immunoreactive fibers in rat brain regions mediating arousal, motivation, and stress // *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 464. № 2. P. 220–237.
 20. *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. V. 526. № 14. P. 2165–2186.
<https://doi.org/10.1002/cne.24470>
 21. *Bateup H.S., Svenningsson P., Kuroiwa M., Gong S., Nishi A., Heintz N., Greengard P.* Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs // *Nat. Neurosci.* 2008. V. 1. № 8. P. 932–941.
<https://doi.org/10.1038/nn.2153>
 22. *Batten T.F., Gamboa-Esteves F.O., Saha S.* Evidence for peptide co-transmission in retrograde- and anterograde-labelled central nucleus of amygdala neurones projecting to NTS // *Auton. Neurosci.* 2002. V. 98. № 1–2. P. 28–32.
 23. *Beckman T.R., Shi Q., Levine A.S., Billington C.J.* Amygdalar opioids modulate hypothalamic melanocortin-induced anorexia // *Physiol. Behav.* 2009. V. 96. № 4–5. P. 568–573.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.12.007>
 24. *Ben-Ari Y., Le Gal La Salle G., Barbin G., Schwartz J.C., Garbarg M.* Histamine synthesizing afferents within the amygdaloid complex and bed nucleus of stria terminalis of the rat // *Brain Res.* 1977. V. 138. № 2. P. 285–294.
 25. *Beurel E., Nemeroff C.B.* Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behavior // *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2014. V. 18. P. 67–80.
 26. *Bie B., Zhu W., Pan Z.Z.* Rewarding morphine-induced synaptic function of delta-opioid receptors on central glutamate synapses // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. V. 329. № 1. P. 290–296.
<https://doi.org/10.1124/jpet.108.148908>
 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. V. 218. P. 187–208.
<https://doi.org/10.1007/s00429-012-0393-6>
 28. *Brodal A.* The amygdaloid nucleus in the rat // *Brain.* 1947. V. 70. P. 179–224.
 29. *Boccia M.L., Petrusz P., Suzuki K., Marson L., Pedersen C.A.* Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain // *Neuroscience.* 2013. V. 253. P. 155–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.048>
 30. *Bosch O.J., Neumann I.D.* Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 31. № 5. P. 883–891.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07115.x>
 31. *Bourgeois L., Gauriau C., Bernard J.F.* 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. V. 14. № 2. P. 229–255.
 32. *Bowman B., Kumar N., Hassan Mc., Goodchild A.* Brain Sources of Inhibitory Input to the Rat Rostral Ventrolateral Medulla // *J. Comp. Neurol.* 2013. V. 521. № 1. P. 213–232.
 33. *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. V. 17. P. 1240–1248.
<https://doi.org/10.1038/nn.3767>
 34. *Calhoon G.G., Tye K.M.* Resolving the neural circuits of anxiety // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. P. 1394–1404.
<https://doi.org/10.1038/nn.4101>
 35. *Cameron N., Carry P., Erskine M.* Medullary noradrenergic neurons release norepinephrine in the medial amygdala in females in response to mating stimulation sufficient for pseudopregnancy // *Brain Res.* 2004. V. 1022. № 1–2. P. 137–147.
 36. *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. V. 26. P. 321–352.
 37. *Carlo C.N., Stefanacci L., Semendeferi K., Stevens C.F.* Comparative analyses of the neuron numbers and volumes of the amygdaloid complex in old and new world primates // *J. Comp. Neurol.* 2010. V. 518. P. 1176–1198.
 38. *Carter M.E., Soden M.E., Zweifel L.S., Palmiter R.D.* Genetic identification of a neural circuit that suppresses appetite // *Nature.* 2013. V. 7. № 503(7474). P. 111–114. doi: . Epub 2013 Oct 13.
<https://doi.org/10.1038/nature12596>

39. *Chang G.Q., Karatayev O., Barson J.R., Chang S.Y., Leibowitz S.F.* Increased enkephalin in brain of rats prone to overconsuming a fat-rich diet // *Physiol. Behav.* 2010. V. 101. № 3. P. 360–369. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.06.005>
40. *Charriere B., Daudet F., Guibert B., Barberis C., Leviel V.* “In situ” release of dopamine in the nucleus amygdaloideus centralis // *Brain Res.* 1983. V. 271. № 2. P. 386–387.
41. *Chaudhury D., Loh D.H., Dragich J.M., Hagopian A., Colwell C.S.* Select cognitive deficits in vasoactive intestinal peptide deficient mice // *BMC Neurosci.* 2008. V. 9. P. 63. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-63>
42. *Chen Y.L., Li A.H., Yeh T.H., Chou A.H., Wang H.L.* Nocistatin and nociceptin exert opposite effects on the excitability of central amygdala nucleus-periaqueductal gray projection neurons // *Mol. Cell Neurosci.* 2009. V. 40. № 1. P. 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.09.003>
43. *Chu J.Y.S., Lee L.T.O., Lai C.H., Vaudry H., Chan Y.S., Yung W.H., Chow B.K.C.* Secretin as a neurohypophysial factor regulating body water homeostasis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 15961–15966.
44. *Cowen M.S., Chen F., Lawrence A.J.* Neuropeptides: implications for alcoholism // *J. Neurochem.* 2004. V. 89. № 2. P. 273–285.
45. *Criado J.R., Morales M.* Acute ethanol induction of c-Fos immunoreactivity in pre-pro-enkephalin expressing neurons of the central nucleus of the amygdala // *Brain Res.* 2000. V. 861. № 1. P. 173–177.
46. *Day H.E., Vittoz N.M., Oates M.M., Badiani A., Watson S.J. Jr, Robinson T.E., Akil H.* A 6-hydroxydopamine lesion of the mesostriatal dopamine system decreases the expression of corticotropin releasing hormone and neurotensin mRNAs in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis // *Brain Res.* 2002. V. 945. № 2. P. 151–159.
47. *Dayas C., Day T.* Opposing roles for medial and central amygdala in the initiation of noradrenergic cell responses to a psychological stressor // *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 15. № 10. P. 1712–1718.
48. *Debiec J.* Peptides of love and fear: vasopressin and oxytocin modulate the integration of information in the amygdala // *Bioessays.* 2005. V. 27. № 9. P. 869–873.
49. *De Mota N., Reaux-Le Goazigo A., El Messari S., Charrel N., Roesch D., Dujardin C., Kordon C., Vaudry H., Moos F., Llorens-Cortes C.* Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 10464–10469.
50. *Desai S.J., Borkar C.D., Nakhate K.T., Subhedar N.K., Kokare D.M.* Neuropeptide Y attenuates anxiety- and depression-like effects of cholecystokinin-4 in mice // *Neuroscience.* 2014. V. 277. P. 818–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.062>
51. *Dong H.W., Petrovich G.D., Swanson. L.W.* Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis // *Brain Res. Rev.* 2001. V. 38. P. 192–246. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00079-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00079-0)
52. *Duvarci S., Pare D.* Amygdala microcircuits controlling learned fear // *Neuron.* 2014. V. 82. P. 966–980.
53. *Ebner K., Bosch O.J., Kromer S.A., Singewald N., Neumann I.* Release of oxytocin in the rat central amygdala modulates stress-coping behavior and the release of excitatory amino acids // *Neuropsychopharm.* 2005. V. 30. P. 223–230.
54. *Ebner K., Wotjak C.T., Landgraf R., Engelmann M.* Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2002. V. 15. P. 384–388.
55. *Eriksson M., Ceccatelli S., Uvnas-Moberg K., Iadarola M., Hokfelt T.* Expression of Fos-related antigens, oxytocin, dynorphin and galanin in the paraventricular and supraoptic nuclei of lactating rats // *Neuroendocrin.* 1996. V. 63. P. 356–367.
56. *Fallon J.H., Koziell D.A., Moore R.Y.* Catecholamine innervation of the basal forebrain. 2. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex // *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 180. № 3. P. 509–532.
57. *Freedman L.J., Shi C.* Monoaminergic Innervation of the Macaque Extended Amygdala // *Neuroscience.* 2001. V. 104. № 4. P. 1067–1084
58. *Fudge J.L., Haber S.N.* The central nucleus of the amygdala projection to dopamine subpopulations in primates // *Neuroscience.* 2000. V. 97. P. 479–494.
59. *Fujihara H., Sasaki K., Mishiro-Sato E., Ohbuchi T., Dayanithi G., Yamasaki M., Ueta Y., Minamino N.* Molecular characterization and biological function of neuroendocrine regulatory peptide-3 in the rat // *Endocrinology.* 2012. V. 153. P. 1377–1386.
60. *Gammie S.C., D’Anna K.L., Gerstein H., Stevenson S.A.* Neurotensin inversely modulates maternal aggression // *Neuroscience.* 2009. V. 158. № 4. P. 1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.045>
61. *Gillard E.R., Leon-Olea M., Mucio-Ramirez S., Coburn C.G., Sanchez-Islas E., de Leon A., Mussenden H., Bauce L.G., Pittman Q.J., Curras-Collazo M.C.* A novel role for endogenous pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the magnocellular neuroendocrine system // *Endocrinology.* 2006. V. 147. P. 791–803.
62. *Gilpin N.W.* Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- & alcohol-related behaviors // *Alcohol.* 2012. V. 46. № 4. P. 329–337. doi:S0741-8329(12)00065-1 [pii] . <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.11.009>
63. *Gilpin N.W., Herman M.A., Roberto M.* The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders // *Biol. Psychiatry.* 2015. V. 77. P. 859–869. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.008>

64. Han R.T., Kim Y.B., Park E.H., Kim J.Y., Ryu C., Kim H.Y., Lee J., Pakh K., Shanyu C., Kim H., Back S.K., Kim H.J., Kim Y.I., Na H.S. Long-Term Isolation Elicits Depression and Anxiety-Related Behaviors by Reducing Oxytocin-Induced GABAergic Transmission in Central Amygdala // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 11. P. 246. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00246>
65. Han S., Soleiman M.T., Soden M.E., Zweifel L.S., Palmiter R.D. Elucidating an Affective Pain Circuit that Creates a Threat Memory // *Cell.* 2015. V. 162. P. 363–374.
66. Haubensak W., Kunwar P., Cai H., Ciocchi S., Wall N., Ponnusamy R., Biag J., Dong H-W., Deisseroth K., Callaway E.M., Fanselow M., Luthi A., Anderson D.J. Genetic dissection of an Amygdala microcircuit that gates conditioned fear // *Nature.* 2010. V. 468. P. 270–276.
67. Hernández-Pérez O.R., Crespo-Ramírez M., Cuza-Ferrer Y., Anías-Calderón J., Zhang L., Roldan-Roldan G., Aguilar-Roblero R., Borroto-Escuela D.O., Fuxe K., Perez de la Mora M. Differential activation of arginine-vasopressin receptor subtypes in the amygdaloid modulation of anxiety in the rat by arginine-vasopressin // *Psychopharm. (Berl.)*. 2018. V. 235. № 4. P. 1015–1027. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4817-0>
68. Huber D., Veinante P., Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala // *Science.* 2005. V. 308. P. 245–248.
69. Janak P.H., Tye K.M. From circuits to behaviour in the amygdala // *Nature.* 2015. V. 517. № 7534. P. 284–292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
70. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands // *Current Topics Med. Chem.* 2004. V. 4. P. 1–17.
71. Kadowaki K., Kishimoto J., Leng G., Emson P.C. Up-regulation of nitric oxide synthase (NOS) gene expression together with NOS activity in the rat hypothalamo-hypophysial system after chronic salt loading: evidence of a neuromodulatory role of nitric oxide in arginine vasopressin and oxytocin secretion // *Endocrinology.* 1994. V. 134. P. 1011–1017.
72. 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. V. 5. № 5. P. 505–508.
73. Kalimullina L.B., Kalkamanov Kh.A., Akhmadeev A.V., Zakharov V.P., Sharafullin I.F. Structural bases for neurophysiological investigations of amygdaloid complex of the brain // *Scientific Report.* 2015. V. 5. № 17052. <https://doi.org/10.1038/srep17052>
74. Karatayev O., Barson J.R., Carr A.J., Baylan J., Chen Y.W., Leibowitz S.F. Predictors of ethanol consumption in adult Sprague-Dawley rats: relation to hypothalamic peptides that stimulate ethanol intake // *Alcohol.* 2010. V. 44. № 4. P. 323–334. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.05.002>
75. Kim E.M., Quinn J.G., Levine A.S., O'Hare E. A bi-directional mu-opioid-opioid connection between the nucleus of the accumbens shell and the central nucleus of the amygdala in the rat // *Brain Res.* 2004. V. 1029. № 1. P. 135–139.
76. Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C., Eliava M., Khrulev S., Cetin A.H., Osten P., Schwarz M.K., Seeburg P.H., Stoop R., Grinevich V. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response // *Neuron.* 2012. V. 73. P. 553–566.
77. Kozicz T. Dopamine and cyclic AMP-regulated phosphoprotein immunoreactive neurons are innervated by axon terminals immunopositive for vasoactive intestinal polypeptide in the bed nuclei of the stria terminalis and central nucleus of the amygdala // *Brain Res.* 2003. V. 962. № 1–2. P. 237–243.
78. Kung J.C., Chen T.C., Shyu B.C., Hsiao S., Huang A.C. Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced post-traumatic stress disorder // *J. Biomed. Sci.* 2010. V. 17. P. 29. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-29>
79. Kuntzman R., Shore P., Bogdanski D., Brodie D. Microanalytical procedures for fluoremetric assay of brain dopa-5HT-decarboxylase, norepinephrine and serotonin and a detailed mapping of decarboxylase activity in brain // *J. Neurochem.* 1961. V. 6. № 2. P. 226–232.
80. Landgraf R., Neumann I.D. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication // *Front. Neuroendocrin.* 2004. V. 25. P. 150–176.
81. Landry M., Vila-Porcile E., Hokfelt T., Calas A. Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17. P. 579–589.
82. László K., Tóth K., Kertes E., Péczely L., Lénárd L. The role of neurotensin in positive reinforcement in the rat central nucleus of amygdala // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 208. № 2. P. 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.022>
83. László K., Tóth K., Kertes E., Péczely L., Ollmann T., Madarassy-Szücs A., Lénárd L. The role of neurotensin in passive avoidance learning in the rat central nucleus of amygdala // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 226. № 2. P. 597–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.08.041>
84. László K., Péczely L., Kovács A., Zagoracz O., Ollmann T., Kertes E., Kállai V., Csetényi B., Karádi Z., Lénárd L. The role of intraamygdaloid neurotensin and dopamine interaction in conditioned place preference // *Behav. Brain Res.* 2018. V. 344. P. 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.01.021>
85. Leite-Panissi C.R., Brentegani M.R., Menescal-de-Oliveira L. Cholinergic-opioidergic interaction in the central amygdala induces antinociception in the guinea pig // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004. V. 37. № 10. P. 1571–1579.
86. Lénárd L., László K., Kertes E., Ollmann T., Péczely L., Kovács A., Kállai V., Zagoracz O., Gálosi R., Karádi Z.

- Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 85. P. 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.003>
87. *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. V. 161. № 1. P. 166–176. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001691>
 88. *Lu Y.C., Gu Y.H., Liang Y., Wang Y.G., Li L.S., Tan L.* Role of Substance P in Pressor Response of Central Amygdaloid Nucleus to Glutamate // *Sheng Li Hsueh. Pao.* 1997. V. 49. № 4. P. 419–426.
 89. *Lugo J.N. Jr, Wilson M.A., Kelly S.J.* Perinatal ethanol exposure alters met-enkephalin levels of male and female rats // *Neurotoxicol. Teratol.* 2006. V. 28. № 2. P. 238–244.
 90. *Ma S., Morilak D.* Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilization stress // *J. Neuroendocrin.* 2005. V. 17. № 1. P. 22–28.
 91. *Ma C., Zhong P., Liu D., Barger Z.K., Zhou L., Chang W.C., Kim B., Dan Y.* Sleep Regulation by Neurotensinergic Neurons in a Thalamo-Amygdala Circuit // *Neuron.* 2019. V. 103. № 2. P. 323–334.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.015>
 92. *Mahler S.V., Berridge K.C.* Which cue to “want?” Central amygdala opioid activation enhances and focuses incentive salience on a prepotent reward cue // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 20. P. 6500–6513. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3875-08.2009>
 93. *Makino S., Shibasaki, Yamauchi N. Nishioka T., Mimoto T., Wakabayashi I., Gold P. W., Hashimoto K.* Psychological Stress Increased Corticotropin-Releasing Hormone mRNA and Content in the Central Nucleus of the Amygdala but Not in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus in the Rat // *Brain Res.* 1999. V. 850. № 1–2. P. 136–143.
 94. *Marchant N.J., Densmore V.S., Osborne P.B.* Coexpression of prodynorphin and corticotrophin-releasing hormone in the rat central amygdala: evidence of two distinct endogenous opioid systems in the lateral division // *J. Comp. Neurol.* 2007. V. 504. № 6. P. 702–715. <https://doi.org/10.1002/cne.21464>
 95. *Martin R., Moll U., Voigt K.H.* An attempt to characterize by immunocytochemical methods the enkephalin-like material in oxytocin endings of the rat neurohypophysis // *Life Sci.* 1983. V. 33. (Suppl 1). P. 69.
 96. *McCullough K.M., Morrison F.G., Hartmann J., Carlezon W.A. Jr, Ressler K.J.* Quantified Coexpression Analysis of Central Amygdala Subpopulations // *eNeuro.* 2018. V. 5. № 1. pii: ENEURO.0010-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0010-18.2018>
 97. *McDonald A.J.* Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1982. V. 208. № 4. P. 401–408.
 98. *McDonald A.J., Augustine J.R.* Localization of GABA-like Immunoreactivity in the Monkey Amygdala // *Neuroscience* 1993. V. 52. № 2. P. 281–294.
 99. *McDonald A.J., Mascagni F.* Neuronal localization of M2 muscarinic receptor immunoreactivity in the rat amygdala // *Neuroscience.* 2011. V. 196. P. 49–65. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.032>
 100. *McGregor M., Hamilton J., Hajnal A., Thanos P.K.* Roux-en-Y gastric bypass in rat reduces mu-opioid receptor levels in brain regions associated with stress and energy regulation // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 6. e0218680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218680>
 101. *Meeker R.B., Swanson D.J., Greenwood R.S., Hayward J.N.* Ultrastructural distribution of glutamate immunoreactivity within neurosecretory endings and pituitary cells of the rat neurohypophysis // *Brain Res.* 1991. № 564. P. 181–193.
 102. *Menani J.V., De Luca L.A. Jr, Johnson A.K.* Role of the lateral parabrachial nucleus in the control of sodium appetite // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. V. 306. № 4. P. R201–10. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00251.2012>
 103. *Mendez M., Morales-Mulia M.* Role of mu and delta opioid receptors in alcohol drinking behavior // *Curr. Drug Abuse. Rev.* 2008. V. 1. № 2. P. 239–252.
 104. *Morilak D., Barrera G., Echevarria D. et al.* Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress // *Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry.* 2005. V. 29. № 8. P. 1214–1224.
 105. *Neumann I.D.* Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. V. 35. Pt 5. P. 1252–1257.
 106. *Neumann I.D., Landgraf R.* Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors // *Trends Neurosci.* 2012. V. 35. P. 649–659.
 107. *Nitecka L., Frotscher M.* Interconnections of GABAergic and cholinergic elements in the rat amygdaloid nuclei: Single- and double-immunolabeling studies // *J. Comp. Neurol.* 1989. V. 279. № 3. P. 470–488.
 108. *Nitecka J.L., Zawiskowska H., Bialowas J.* Nuclei of amygdaloid body in cats – structure and acetylcholinesterase activity // *Folia Morphol.* 1973. V. 32. № 1. P. 24–35.
 109. *Pape H.C., Pare D.* Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 419–463. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2009>
 110. *Paré D., Quirk G.J., LeDoux J.E.* New vistas on amygdala networks in conditioned fear // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 1–9.

111. *Parekar T., Dimitrov E.* Activation of enkephalinergic (Enk) interneurons in the central amygdala (CeA) buffers the behavioral effects of persistent pain // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 124. P. 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.005>
112. *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. V. 260. P. 131–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.11.014>
113. *Parsons R.G., Ressler K.J.* Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. № 2. P. 146–153. <https://doi.org/10.1038/nn.3296>
114. *Pérez de la Mora M, Hernández-Gómez A.M., Arizmendi-García Y., Jacobsen K.X., Lara-García D., Flores-Gracia C., Crespo-Ramírez M., Gallegos-Cari A., Nuche-Bricaire A., Fuxe K.* Role of the amygdaloid cholecystokinin (CCK)/gastrin-2 receptors and terminal networks in the modulation of anxiety in the rat. Effects of CCK-4 and CCK-8S on anxiety-like behaviour and [3H]GABA release // *Eur. J. Neurosci.* 2007. V. 26. № 12. P. 3614–3630.
115. *Poisner A.M., Douglas W.W.* Adenosine triphosphate and adenosine triphosphatase in hormone-containing granules of posterior pituitary gland // *Science.* 1968. V.160. P. 203–204.
116. *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. V. 37. № 8. P. 1357–1367. <https://doi.org/10.1111/ejn.12134>
117. *Poulin J.F., Castonguay-Lebel Z., Laforest S., Drolet G.* Enkephalin co-expression with classic neurotransmitters in the amygdaloid complex of the rat // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 20. V. 506. № 6. P. 943–959.
118. *Primeaux S.D., Wilson S.P., McDonald A.J., Mascagni F., Wilson M.A.* The role of delta opioid receptors in the anxiolytic actions of benzodiazepines // *Pharm. Biochem. Behav.* 2006. V. 85. № 3. P. 545–554.
119. *Puskas L., Puskas N., Malobabić S., Krivokuća D., Stanković G., Radonjić V.* Characteristics of galanin and vasoactive intestinal peptide immunoreactivity in the rat amygdala complex // *Med. Pregl.* 2007. V. 60. № 1–2. P. 19–24.
120. *Ramos B.P., Arnsten A.F.* Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex // *Pharmacol. Ther.* 2007. V. 113. № 3. P. 523–536.
121. *Randall-Thompson J.F., Pescatore K.A., Unterwald E.M.* A role for delta opioid receptors in the central nucleus of the amygdala in anxiety-like behaviors // *Psychopharm.* 2010. V. 212. № 4. P. 585–595. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1980-y>
122. *Retson T.A., Hoek J.B., Sterling R.C., Bockstaele E.J. Van.* Amygdalar neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress // *Brain Struct. Funct.* 2015. V. 220. № 6. P. 3211–3232. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0851-4>
123. *Retson T.A., Van Bockstaele E.J.* Coordinate regulation of noradrenergic and serotonergic brain regions by amygdalar neurons // *J. Chem. Neuroanat.* 2013. V. 52. P. 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2013.04.003>
124. *Reyes B.A., Carvalho A.F., Vakharia K., Van Bockstaele E.J.* Amygdalar peptidergic circuits regulating noradrenergic locus coeruleus neurons: linking limbic and arousal centers // *Exp. Neurol.* 2011. V. 230. № 1. P. 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.001>
125. *Reyes B.A., Drolet G., Van Bockstaele E.J.* Dynorphin and stress-related peptides in rat locus coeruleus: contribution of amygdalar efferents // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 508. P. 663–675.
126. *Reyes B.A., Zhang X.Y., Dufourt E.C., Bhatnagar S., Valentino R.J., Van Bockstaele E.J.* Neurochemically distinct circuitry regulates locus coeruleus activity during female social stress depending on coping style // *Brain Struct. Funct.* 2019. V. 224. № 4. P. 1429–1446. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01837-5>
127. *Rilling J.K., Demarco A.C., Hackett P.D., Chen X., Gautham P., Stair S., Haroon E., Thompson R., Ditzen B., Patel R., Pagnoni G.* Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction // *Psychoneuroendocrin.* 2014. V. 39. P. 237–48. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen>
128. *Roca-Lapirot O., Fossat P., Ma S., Egron K., Trigilio G., López-González M.J., Covita J., Bouali-Benazzouz R., Favereaux A., Gundlach A.L., Landry M.* Acquisition of analgesic properties by the cholecystokinin (CCK)/CCK2 receptor system within the amygdala in a persistent inflammatory pain condition // *Pain.* 2019. V. 160. № 2. P. 345–357. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001408>
129. *Rocha-Rego V., Canteras N.S., Anomal R.F., Volchan E., Franca J.G.* Architectonic subdivisions of the amygdalar complex of a primitive marsupial (*Didelphis aurita*) // *Brain Res. Bull.* 2008. V. 76. № 1–2. P. 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.01.004>
130. *Roozendaal B., Okuda S., Van der Zee E., McGaugh J.* Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. № 17. P. 6741–6746.
131. *Równiak M., Robak A., Bogus-Nowakowska K., Kolenkiewicz M., Bossowska A., Wojtkiewicz J., Skobowiat C., Majewski M.* Somatostatin-like immunoreactivity in the amygdala of the pig // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008. V. 46. № 2. P. 229–238. <https://doi.org/10.2478/v10042-008-0035-2>
132. *Sabetkasaei M., Masoudnia F., Khansefid N., Behzadi G.* // *Iran Biomed. J.* 2007. V. 11. № 2. P. 75–80.
133. *Sah P., Faber E.S., Lopez De Armentia M., Power J.* The amygdaloid complex: anatomy and physiology //

- Physiol. Rev. 2003. V. 83. P. 803–834.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
134. *Schroeder L.E., Furdock R., Quiles C.R., Kurt G., Perez-Bonilla P., Garcia A., Colon-Ortiz C., Brown J., Bugescu R., Leininger G.M.* Mapping the populations of neurotensin neurons in the male mouse brain // *Neuropeptides*. 2019. V. 76. P. 101930.
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.05.001>
 135. *Simón-Arceo K., Ramírez-Salado I., Calvo J.M.* Long-lasting enhancement of rapid eye movement sleep and pontogeniculooccipital waves by vasoactive intestinal peptide microinjection into the amygdala temporal lobe // *Sleep*. 2003. V. 26. № 3. P. 259–264.
 136. *Smith C.M., Cross J., Eraslan I.M., Attawar A., Ch'ng S., Dhar P., Samarasinghe R., Gray L., Lawrence A.J.* Phenotyping neurons activated in the mouse brain during restoration of salt debt // *J. Chem. Neuroanat.* 2019. V. 101. P. 101665.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.101665>
 137. *Stalnaker T., Berridge C.* AMPA receptor stimulation within the central nucleus of the amygdala elicits a differential activation of central dopaminergic systems // *Neuropsychopharm.* 2003. V. 28. № 11. P. 1923–1934.
 138. *Stanic D., Mulder J., Watanabe M., Hokfelt T.* Characterization of NPY Y2 receptor protein expression in the mouse brain. II. Coexistence with NPY, the Y1 receptor, and other neurotransmitter-related molecules // *J. Comp. Neurol.* 2011. V. 519. P. 1219–1257.
<https://doi.org/10.1002/cne.22608>
 139. *Tseng A., Nguyen K., Hamid A., Garg M., Marquez P., Lutfy K.* The role of endogenous beta-endorphin and enkephalins in ethanol reward // *Neuropharm.* 2013. V. 73. P. 290–300.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.06.001>
 140. *Tully K., Li Y., Tsvetkov E., Bolshakov V.* Norepinephrine enables the induction of associative long-term potentiation at thalamo-amygdala synapses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 35. P. 14146–14150.
 141. *Van Stegeren A., Goekoop R., Everaerd W., Scheltens P., Barkhof A.F., Kuijter J., Rombouts S.* Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material // *Neuroimage*. 2005. V. 24. № 3. P. 898–909.
 142. *Veenema A.H., Neumann ID.* Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours // *Prog. Brain Res.* 2008. V. 170. P. 261–276.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00422-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00422-6)
 143. *Veinante P., Freund-Mercier M.J.* Branching patterns of central amygdaloid nucleus afferents in the rat: Single axon reconstructions // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2003. V. 985. P. 552–553.
 144. *Viviani D., Stoop R.* Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response // *Prog. Brain Res.* 2008. V. 170. P. 207–218.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00418-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00418-4)
 145. *Wallace D., Magnuson D., Gray T.* Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat // *Brain Res. Bull.* 1992. V. 28. № 3. P. 447–454.
 146. *Wang E.M., Li W.T., Yan X.J., Chen X., Liu Q., Feng C.C., Cao Z.J., Fang J.Y., Chen S.L.* Vagal afferent-dependent cholecystokinin modulation of visceral pain requires central amygdala NMDA-NR2B receptors in rats // *Neurogastroent. Motil.* 2015. V. 27. № 9. P. 1333–1343.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12633>
 147. *Weidenfeld J., Newman M., Itzik A., Feldman S.* Adrenocortical axis responses to adrenergic and glutamate stimulation are regulated by the amygdala // *Neuroreport*. 2005. V. 16. № 11. P. 1245–1249.
 148. *Whitnall M.H., Gainer H., Cox B.M., Molineaux C.J.* Dynorphin-A-(1-8) is contained within vasopressin neurosecretory vesicles in rat pituitary // *Science*. 1983. V. 222. P. 1137–1139.
 149. *Wilson M.A., Junor L.* The role of amygdalar mu-opioid receptors in anxiety-related responses in two rat models // *Neuropsychopharma.* 2008. V. 33. № 12. P. 2957–68.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301675>
 150. *Wood J., Verma D., Lach G., Bonaventure P., Herzog H., Sperk G., Tasan R.O.* Structure and function of the amygdaloid NPY system: NPY Y2 receptors regulate excitatory and inhibitory synaptic transmission in the centromedial amygdala // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 7. P. 3373–3391.
<https://doi.org/10.1007/s00429-015-1107-7>
 151. *Yamaguchi H., Sasaki K., Satomi Y., Shimbara T., Kageyama H., Mondal M.S., Toshinai K., Date Y., González L.J., Shioda S., Takao T., Nakazato M., Minamino N.* Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 26354–26360.
 152. *Yan J., Li J., Yan J., Sun H., Wang Q., Chen K., Sun B., Wei X., Song L., Zhao X., Wei S., Han L.* Activation of μ -opioid receptors in the central nucleus of the amygdala induces hypertonic sodium intake // *Neuroscience*. 2013. V. 233. P. 28–43.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.026>
 153. *Yilmazer-Hanke D., Eliava M., Hanke J., Schwegler H., Asan E.* Density of Acetylcholine Esterase (AChE) and Tyrosine Hydroxylase (TH) Containing Fibers in the Amygdala of Roman High- And Low-Avoidance Rats // *Neurosci. Lett.* 2016. V. 632. P. 114–118.
 154. *Zhao R., Chen H., Sharp B.* Nicotine-induced norepinephrine release in hypothalamic paraventricular nucleus and amygdala is mediated by N-methyl-D-aspartate receptors and nitric oxide in the nucleus tractus solitaries // *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2007. V. 329. № 2. P. 837–844.
 155. *Zhu W., Pan Z.Z.* // *Neuroscience*. 2005. V. 133. № 1. P. 97–103.

The Central Nucleus of the Amygdaloid Complex of the Brain: Structure, Neurochemistry, Connections and Functions

A. V. Akhmadeev^{1, *} and L. B. Kalimullina¹

¹*Bashkir State University, Ufa, Russia*

**e-mail: mpha@ufanet.ru*

The Central nucleus of the Amygdaloid complex is one of the higher vegetative centers of the brain, which is involved in the functional system of various behavioral responses, as well as the pathogenesis of diseases. This determines the relevance of studying its structural and functional organization and the need for periodic systematization of accumulating new information in the literature. In this review, we systematize the literature sources of the last two decades of the new century, which contain detailed data on the structural and functional organization of the Central nucleus of the amygdaloid complex of the brain, the connections of its sub-nuclei, and clarify the functional significance of the neuropeptides identified in them.

Keywords: central nucleus of the amygdala complex of the brain, cytoarchitectonics, neuronal organization, electronic microscopy, neuropeptides, connections and functions