

УДК 612.825.4

ОРБИТОФРОНТАЛЬНАЯ КОРА В СИСТЕМЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ АВТОНОМНЫМИ ФУНКЦИЯМИ

© 2022 г. В. Г. Александров^{а, *}, Е. А. Губаревич^а, Т. Н. Кокурина^а,
Г. И. Рыбакова^а, Т. С. Туманова^{а, б}

^аИнститут физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^бРоссийский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186 Россия

*e-mail: alexsandrovv@infran.ru

Поступила в редакцию 28.02.2022 г.

После доработки 05.03.2022 г.

Принята к публикации 10.03.2022 г.

Выяснение механизмов, обеспечивающих участие различных областей коры больших полушарий в центральном управлении автономными функциями является одной из фундаментальных задач нейрофизиологии и физиологии висцеральных систем. Функции коры орбитофронтальной поверхности полушарий мало изучены в контексте автономного контроля. Основной целью настоящего обзора является рассмотрение данных нейроморфологических и нейрофизиологических исследований, которые свидетельствуют о взаимодействии этой области коры со структурами центральной автономной сети, а также с другими областями коры, участвующими в управлении автономными функциями.

Ключевые слова: орбитофронтальная кора, префронтальная кора, автономный контроль, вегетативные функции, центральная автономная сеть, висцеральные системы, нейровисцеральная интеграция

DOI: 10.31857/S0301179822030031

ВВЕДЕНИЕ

Исследование роли коры больших полушарий в управлении функциями внутренних органов остается одним из приоритетных направлений нейрофизиологии и физиологии висцеральных систем начиная с конца XIX в., когда было обнаружено, что “фарадизация”, то есть раздражение переменным током, передних отделов коры больших полушарий экспериментального животного вызывает изменения в деятельности сердца [2]. К настоящему времени достигнут существенный прогресс в этом направлении; на латеральной и медиальной поверхностях больших полушарий идентифицированы области префронтальной коры (prefrontal cortex, PFC), содержащие сенсорно-моторные представительства ряда висцеральных систем, в том числе систем кровообращения и дыхания [7, 12]. Кроме того, имеются данные, в том числе полученные с использованием современных методов нейровизуализации, которые позволяют полагать, что в управление автономных функций помимо указанных областей, вовлекаются многочисленные области коры, функции которых ранее не связывали с автономным контролем [36, 50]. В частности, все больше внимания уделяется областям коры, расположенным на орбитофронтальной поверхности коры боль-

ших полушарий (orbitofrontal cortex, OFC). Основная цель настоящего обзора состоит в том, чтобы определить перспективные направления исследования автономных функций OFC. Для этого предполагается прежде всего кратко рассмотреть важнейшие концепции, описывающие закономерности организации центрального, в частности кортикального, управления автономными функциями. Затем будет описано клеточное строение и топография OFC, очерчены ее связи на разных уровнях нервной оси, включая кортикальный. В последнем разделе охарактеризованы современные представления о функциях OFC и проанализированы экспериментальные данные, свидетельствующие об участии OFC в контроле автономных функций. В заключительной части обзора сформулирована гипотеза возможных направлений исследования автономных функций OFC.

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ АВТОНОМНЫХ ФУНКЦИЙ

К настоящему времени сформулированы две основные концепции, описывающие организацию центрального нервного контроля автономных

функций, причем каждая из них является результатом обобщения результатов большого числа экспериментальных исследований и клинических наблюдений. Это концепция центральной автономной сети (central autonomic network, CAN), и восьмиуровневая иерархическая модель нейровисцеральной интеграции (neurovisceral integration, NVI). Кроме того, еще две, более широкие концепции, а именно концепция церебровисцеральных осей (brain-visceral axis) и некоторые сетевые модели, интегрируют центральные и периферические механизмы нервного контроля автономных функций. Их рассмотрение выходит за пределы настоящего обзора.

Центральная автономная сеть

Концепция CAN была предложена Э. Бенарохом еще 1993 г. [13]. В дальнейшем автор неоднократно возвращался к этой концепции, совершенствуя ее и используя при обсуждении таких, например, проблем, как нарушения автономных функций при нейродегенеративных заболеваниях [16, 17] и стрессе [33]. Первоначально эта концепция была построена на обобщении результатов экспериментальных исследований, выполненных на животных, и клинических наблюдений, сделанных на пациентах с повреждениями головного мозга, сопровождавшихся нарушениями автономных функций. Впоследствии она была блестяще подтверждена при помощи нейровизуализационных методов [35, 49]. CAN получает и интегрирует висцеросенсорную, гуморальную и экстероцептивную информацию, также контролирует и координирует преганглионарные, нейросекреторные и респираторные выходы.

CAN представляет собой многоуровневую систему, в состав которой входят структуры, расположенные на всем протяжении нервной оси, от коры больших полушарий и до продолговатого мозга. В нее включают островковую (insular cortex, IC) и переднюю поясную (anterior cingulate cortex, ACC) кору, структуры гипоталамуса (hypothalamus, HYP), центральное серое вещество (periaqueductal gray, PAG), парабрахияльные ядра моста (parabrachial nuclei, PBN), ядро одиночного пути (nucleus tractus solitarius, NTS), ретикулярную формацию вентролатеральной области продолговатого мозга (ventrolateral medulla, VLM) и некоторые другие. Эти структуры охвачены многочисленными, в большинстве случаев реципрокными связями, причем эти связи неоднократно дублируются. Еще одним важным свойством CAN является ее нейрхимическая сложность. Наконец, характеризуя CAN, следует отметить то ее свойство, которое описывают как “state-dependent activity” [49], что следует понимать как зависимость состояния CAN и, соответственно, функции центрального автономного контроля, от физиологи-

ческого и поведенческого состояния особи. Описывая функции CAN, автор концепции замечает, что она является “интегральным компонентом внутренней регуляторной системы, посредством которой мозг контролирует висцеромоторные, нейроэндокринные, болевые и поведенческие ответы, существенные для выживания” [13]. Используя терминологию В.Н. Черниговского [3], можно сказать, что CAN обеспечивает интеграцию поведения висцеральных систем в текущий гомеостатический и поведенческий контекст. При всей сложности структуры и функций CAN выходы из нее немногочисленны: это, главным образом, преганглионарные нейроны автономной нервной системы и бульбоспинальные респираторные нейроны.

Восьмиуровневая иерархическая модель NVI

Концепция CAN оказалась весьма полезной не только для рационального планирования дальнейших исследований в области нейрофизиологии висцеральных систем, но и послужила основой для построения еще более широкой концепции, которой является восьмиуровневая иерархическая модель NVI. Эта модель предусматривает, в частности, участие в контроле автономных функций, помимо кортикальных представительства висцеральных систем, входящих в состав CAN, также и тех областей коры, которые не имеют многочисленных прямых выходов в CAN, и функции которых обычно не связывают с автономным контролем [50, 51]. К ним относятся, в частности, области PFC, расположенные на орбитофронтальной поверхности полушарий (orbitofrontal cortex, OFC). Вместе с областями PFC, расположенными на медиальной (medial prefrontal cortex, mPFC) и латеральной (lateral prefrontal cortex, lPFC) поверхностях полушарий, OFC образует шестой уровень NVI.

Примечательно, что, характеризуя функции, которые реализуются на пятом, шестом и более высоких уровнях NVI, авторы восьмиуровневой модели постепенно отходят от нейрофизиологической их интерпретации в сторону, скорее, нейропсихологической. Так, если функции пятого уровня, а это уровень миндалевидного комплекса и структур основания переднего мозга, описываются как интегрированный контроль соматических, висцеральных и когнитивно-аттенциональных реакций на стимулы, то функции шестого уровня характеризуются как “регулирование, основанное на восприятии текущего висцерального и соматического состояния”. Седьмой уровень, по мнению авторов, обеспечивает регулирование, основанное на концептуализации сенсорных входов и прошлого опыта, а восьмой — усиление, поддержание или подавление представлений на основе текущих целей [50]. Следует, по-видимо-

му, признать, что подобный подход в значительной мере основан на использовании результатов поведенческих и нейровизуализационных исследований. Он вполне оправдывает себя при построении моделей, описывающих процессы, которые обеспечивают интеграцию поведения висцеральных систем в текущий и прогнозируемый поведенческий контекст. Вместе с тем, этот подход не устраняет необходимости более детального исследования процессов, протекающих на каждом из высоких уровней NVI, с использованием методов и методологии нейрофизиологического исследования. В этом контексте особый интерес, на наш взгляд, представляют процессы, протекающие на шестом уровне.

Шестой уровень NVI обеспечивается областями PFC, часть из которых достаточно подробно изучена, причем не только в поведенческом контексте, но и в контексте контроля автономных функций. Это в полной мере относится к областям коры, расположенным на медиальной и латеральной поверхностях полушария. Пре- и, в особенности, субгенуальная кора, так же, как и кора островковой области отвечает всем основным критериям, в соответствии с которыми традиционно идентифицируют так называемые “автономные” области коры [6, 7, 15]. Отчасти этим критериям соответствует и OFC, однако прямых экспериментальных данных, свидетельствующих об участии этой области коры в контроле автономных функций значительно меньше [7]. Повидимому, перспективной областью нейрофизиологических исследований может стать изучение механизмов взаимодействия OFC с областями медиальной и латеральной PFC, которые содержат представительства автономных систем и входят в состав CAN, а вместе с OFC образуют шестой уровень иерархической модели NVI. Для того, чтобы успешно развивать исследования в этой области необходимо проанализировать данные о структуре и системе связей OFC, прежде всего внутри CAN и на уровне коры, а также результаты нейрофизиологических исследований, прямо или косвенно свидетельствующие об участии этой области коры в контроле автономных функций.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И СИСТЕМА СВЯЗЕЙ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ

В настоящем разделе структура и система связей OFC будет рассматриваться на основе экспериментальных данных, полученных на грызунах, главным образом крысах, и лишь отчасти на приматах, включая человека. Результаты нейроморфологических исследований OFC, выполненных на этих объектах, не только позволяют сделать некоторые выводы о функциях разных частей

OFC, но и необходимы для эффективного планирования нейрофизиологических экспериментов и корректной интерпретации полученных данных.

Топография и клеточное строение OFC

Топографически OFC млекопитающих определяют как кору на вентральной поверхности лобной доли вблизи лобного полюса полушария и рассматривают как часть префронтальной коры [45, 53]. У грызунов она распространяется латерально на дно и дорсальный край ринальной борозды [27, 29]. У крыс с OFC граничат агранулярная инсулярная, грушевидная, прелимбическая, фронтальная ассоциативная кора, вторичная моторная кора, ограда, инфралимбическая кора и обонятельные ядра [40].

Клеточное строение OFC грызунов, в частности крыс, достаточно однообразно, и разные ее отделы представляют собой варианты агранулярного мезокортекса. Тем не менее, гистологические исследования позволили установить, что клеточное строение OFC крыс и мышей отличается от цитоархитектоники соседних областей коры, а внутри самой OFC следует выделить ряд подобластей [39, 55], причем следует заметить, что строение OFC мышей в целом подобно строению OFC крыс [54]. Вместе с тем, границы OFC разные исследователи очерчивают по-разному и внутри этой области выделяют от четырех до четырнадцати подобластей [10]. Креттек и Прайс в своих классических работах 1977 года выделили медиальную (MO), вентральную (VO), вентролатеральную (VLO) и латеральную (LO) орбитальные области [29, 30]. В целом, подобного деления в дальнейшем придерживались и другие авторы, в том числе и авторы популярного атласа мозга крысы [40]. Однако позже из состава инсулярной коры крысы была выделена дорсолатеральная орбитальная кора (DLO), которую расположили кпереди от ограды (клауструма), в то время как кору, сопровождающую ограду (клаустрокортекс) стали рассматривать как собственно инсулярную кору [10, 40]. Вместе с тем, некоторые авторы, наоборот, включают в состав OFC крысы передние отделы клаустрокортекса [27, 37, 43], а другие исключают из состава OFC такие “классические” области, как, например, MO или VLO [48, 54]. Следует отметить, что области, на которые делится OFC крысы, вытянуты в rostro-caudальном направлении и некоторые из них делят на передние и задние отделы, функции которых могут существенно отличаться. Результаты гистологических исследований позволили выделить заднюю VLO (posterior, pVLO), а DLO разделена на DLO I и DLO II [55]. В результате анализа связей и изучения функций LO она была разделена на заднюю (posterior LO, pLO) и переднюю (ante-

rior LO, aLO); на переднюю и заднюю части была разделена и VO [9, 10].

Вопрос о гомологии OFC грызунов и других видов достаточно сложен и его обсуждение выходит далеко за рамки настоящего обзора. Во всяком случае считается, что OFC грызунов гомологична примерно одной трети каудальной орбитомедиальной префронтальной коры обезьян [27, 39, 41, 48, 52]. Предполагается, что области MO, VLO, LO, DLO крыс могут быть сопоставлены, соответственно, поля 14, 13a, 13m/l, 12o у обезьян [9].

Связи OFC и таламуса

Следует отметить, что в настоящее время считается, что цитоархитектонический критерий для выяснения гомологии областей коры разных отрядов млекопитающих имеет ограниченное применение. Эта характеристика используется, главным образом, при изучении гомологии областей коры близкородственных видов. [52]. Ограниченность этого критерия проявилась и при попытках определить границы отдельных областей внутри OFC крыс и других грызунов, у которых эта значительная по площади область коры представляет собой достаточно однородный агранулярный мезокортекс. Поэтому при описании структуры OFC изучение клеточного строения разных областей OFC дополняют анализом их связей, и прежде всего с ядрами таламуса.

В середине прошлого века был предложен критерий специфической связности префронтальной области коры с медиодорсальным ядром таламуса (MD) и оценки плотности связей разных ее областей с определенными частями MD [9, 10, 46, 52]. Было установлено, что OFC кроликов и кошек имела связи с MD, подобные префронтальной коре приматов [52]. В дальнейшем выяснилось, что MD связана со всеми областями PFC как у грызунов, так и у приматов; наличие таких связей остается важным критерием для определения принадлежности той или иной области к PFC [27, 29, 37]. На неоднородность нервных связей между различными областями OFC и MD указывалось уже в ранних работах [29], и это наблюдение было подтверждено дальнейшими исследованиями [4, 10, 31, 32, 37]. По особенностям цито- и хемоархитектоники MD крыс подразделяется на медиальный (MDm), центральный (MDc) и латеральный сегмент (MDl). Утверждается, что каждая орбитальная область у крыс связана с определенным сегментом медиодорсального ядра [42]. Одновременно, было установлено, что каждое подразделение MD обладает своим уникальным набором связей с другими областями PFC. Так, MDm проецируется преимущественно на прелимбическую (PL), инфраламбическую (IL) и агранулярную IC; MDc – в агранулярную IC; MDl – на PL и передние поясные области [31, 32].

По данным других авторов, у крыс медиальный сегмент MD также дает проекции на орбитальную область, причем паттерны проекций MD приматов и грызунов в орбитальной префронтальной коре аналогичны, и на основании этого области OFC крыс и приматов признаны гомологичными [39, 48]. Именно дальнейшее уточнение паттернов проекций этого сегмента таламуса привело к разделению ранее единых подобластей OFC в rostroкаудальном направлении, как, например в случае с ALO и PLO [9, 10]. Недавние исследования показали, что проекции трех сегментов MD перекрываются в большей степени, чем предполагалось ранее [31, 32], что они преимущественно ипсилатеральны [4], и что как у крыс, так и у приматов MD является частью трех обособленных корково-подкорковых путей [22]. Интересно, что до сих пор мало изучено субмедиальное ядро (submedial, Sm), первое ядро в котором были обнаружены связи с OFC [29]. Все области OFC так или иначе реципрочно связаны с этим ядром, причем OFC является основным адресатом этого сегмента таламуса [4, 5, 9, 10, 42]. Относительно недавно было показано, что с этим ядром связаны два независимых таламокортикальных пути – дорсальный (нейроны Smd избирательно проецируются в VLO) и вентральный (Smv, нейроны связаны с LO и VO) [31, 32]. Кроме того, была установлена связь OFC не только с субмедиальным, но и с париетальным ядром таламуса [4, 29, 42]. Поскольку проекции, исходящие из различных областей OFC и областей PFC, содержащих представителя висцеральных систем конвергируют на уровне MD, можно полагать, что это ядро участвует в реализации процессов их взаимодействия на шестом уровне NVI.

Интракортикальные связи OFC

Интракортикальные связи OFC к настоящему времени описаны достаточно подробно. По данным одного из ранних морфологических исследований, OFC связана с многочисленными областями фронтальной, теменной и затылочной коры [42]. При этом каждое из полей, входящих в состав OFC, обладает характерным набором интракортикальных связей, которые во многих случаях являются реципрочными. Было замечено, кроме того, что наиболее широкими связями обладают VO и VLO, связи MO и LO гораздо уже.

Что касается связей с областями коры, образующими вместе с OFC шестой уровень NVI, то было обнаружено, что с поясной корой связаны MO и VO, а с IC, главным образом, VLO и LO. Позднее было подтверждено наличие связей между IC и VLO, но продемонстрировали также связи между IL и VLO, причем как ипси, так и контрлатеральные [26].

Проекции VO перекрываются с проекциями вентролатеральной орбитальной коры (VLO) [25], причем проекции из VO распределяются в медиальную (фронтальную) агранулярную кору, переднюю поясную извилину, сенсомоторную, заднюю теменную, латеральную агранулярную ретросплениальную и височную ассоциативную область коры. Здесь же наблюдаются и проекции МО, но в меньшей степени. Отмечается, что основными корковыми мишенями МО являются орбитальная, вентромедиальная префронтальная (vmPFC), агранулярная островковая, грушевидная, ретросплениальная и парагиппокампальная области коры [25]. Несмотря на то, что МО и VO проецируются довольно редко на LO по сравнению с другими кортикальными областями, некоторые авторы считают, что МО/VO также может служить связующим звеном между LO и mPFC [25, 27]. Ипсилатеральные и контрлатеральные связи обнаружены как между VLO и IL, так и между LO и IL. С агранулярной инсулярной и LO и VLO связаны значительно слабее. Резюмируя имеющиеся данные об интракортикальных связях OFC, можно сказать, что эта область коры получает сенсорные входы многих модальностей, в том числе висцеросенсорной. Однако набор кортикальных связей каждой из выделенных в настоящее время областей OFC является специфичным. Это касается и связей с областями коры, образующими вместе с OFC шестой уровень NVI. Например, МО связана по преимуществу с IC [25], а VLO и LO не только с IC [42], но и с IL [26]. Очевидно, что процессы, происходящие при активации этих связей, также представляют интерес с точки зрения механизмов, обеспечивающих функционирование шестого уровня нейровисцеральной интеграции.

Прямые связи OFC со структурами CAN

Особый интерес представляют собой прямые связи OFC с структурами, образующими CAN, поскольку наличие таких связей доказывает участие областей OFC в управлении автономными функциями.

Важнейшей *подкорковой структурой*, входящей в состав CAN является миндалевидный комплекс (AMG). Установлено, что OFC связана с AMG реципрокными связями, причем каждая из идентифицированных областей имеет уникальный набор связей с различными частями AMG [37, 43]. Часть областей образует связи по преимуществу с базолатеральными отделами AMG. Другие области, например МО, более тесно связаны с центральным ядром AMG, которое является своеобразным выходом из миндалевидного комплекса, образующим проекции к нижележащим автономным центрам.

На уровне межучного мозга основной мишенью проекций, исходящих из OFC являются HYP и PAG. Проекция в перифорникальную, дорсальную и заднюю части HYP, а также в латеральную гипоталамическую область (LHA) образуют VO и LO [20]. Кроме того, в LHA проецируются нейроны DLO и LO [15]. Установлено, что LO и VLO образуют хорошо выраженные проекции не только к HYP, но и к PAG [8, 14].

Прямых проекций из OFC к структурам CAN, расположенным на уровне продолговатого мозга, к настоящему времени не обнаружено. Однако области HYP и PAG, которые связаны с OFC, проецируются в VLM, одну из областей продолговатого мозга, в составе которой имеются нейроны, входящие в состав нейронных сетей и рефлекторных дуг, регулирующих активность автономных систем, в том числе систем дыхания и кровообращения [13]. Известно, что IL посылает прямые проекции к AMG, в том числе к ACe, а также к структурам HYP и PAG, причем сходный паттерн проекций демонстрирует IC [6, 7].

Таким образом, можно полагать, что взаимодействие областей коры, обеспечивающих шестой уровень нейровисцеральной интеграции осуществляется не только на уровне коры, посредством интракортикальных связей и на уровне MD, но и на многих уровнях CAN, там, где конвергируют проекции их IL, IC и OFC.

АВТОНОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ

Во второй половине прошлого столетия было установлено, что стимуляция и разрушение орбитофронтальной поверхности больших полушарий приводит к изменениям в состоянии многих висцеральных систем, в том числе к изменениям гемодинамики, паттерна дыхания, моторной активности желудка и кишечника различных экспериментальных животных [19, 24, 28, 38]. Были выдвинуты некоторые предположения о возможных механизмах реализации этих эффектов, предполагалось, в частности, что вазомоторные эффекты стимуляции OFC реализуются при участии HYP [47, 56]. В дальнейшем, внимание исследователей в большей степени было обращено на выяснение роли OFC в реализации когнитивных функций и связанных с ними эмоциональных реакций. Примером могут служить многочисленные исследования, посвященные роли OFC в процессе принятия решений, направленных на получение вознаграждения [11, 34, 44]. При этом интерес к автономным функциям PFC не угас, но основным объектом исследований стала сначала mPFC, в особенности IL, а затем и IC [6, 7]. Исследованию автономных функций OFC уделялось значительно меньше внимания,

хотя исследования в этом направлении не прекращались. В экспериментах на приматах было показано, что OFC участвует в управлении функциями дыхания и кровообращения [21]. В частности, стимуляция 13 зоны коры приводят к изменениям АД, ЧСС, сердечной динамики, частоты дыхания и температуры кожи. У пациентов с повреждениями в OFC ослабляется способность продемонстрировать физиологические эмоциональные сигналы или, так называемые, “соматические маркеры” [11, 18], например, реакцию кожной проводимости (SCR), которая генерируется деятельностью вегетативной нервной системы [8]. Были высказаны предположения о том, что внутри OFC приматов можно выделить специализированные висцеромоторные и висцеросенсорные области [41], однако эксперименты, выполненные на грызунах, это предположение не подтвердили [8]. У человека OFC связана с НУР, причем при помощи метода fMRI доказано, что эти связи вполне упорядочены [23], поскольку структуры медиального НУР и ЛНА демонстрируют функциональную связь с разными частями OFC. В частности, медиальные области OFC контролируют дорсо-медиальное и переднее ядра НУР, которые располагаются в его медиальной части и, в свою очередь, держат под контролем симпатический отдел автономной нервной системы (ANS). Эти данные объясняют тот клинический факт, что повреждение медиальной OFC приводит к исчезновению кожно-гальванической реакции, сопровождающей процесс принятия решения [57].

В целом, анализ литературных источников показывает, что, несмотря на длительную историю нейрофизиологических исследований OFC, классические нейрофизиологические методы, такие как микроэлектростимуляция или микро-аппликация биологически активных веществ практически не применялись для изучения ее автономных функций. Большая часть подобных исследований была выполнена давно, на разных экспериментальных животных и с использованием достаточно устаревших методов. Нейрофизиологические исследования автономных функций OFC необходимо возобновить, опираясь на современные представления о структуре и системе связей этой области коры, используя современные методы микростимуляции, а также регистрации и обработки активности висцеральных систем [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных источников показывает, что OFC обладает достаточно сложным клеточным строением, образует многочисленные и достаточно хорошо изученные связи на кортикальном уровне, в том числе с другими областями PFC, содержащими представительства автоном-

ных систем, а также со многими структурами CAN. Автономные эффекты стимуляции различных областей OFC изучены недостаточно, однако несмотря на это, ее участие в управлении автономными функциями можно считать доказанным. На наш взгляд, в настоящее время требуются экспериментальные исследования два основных вопроса, касающихся автономных функций OFC. Первый — это вопрос о функциональной специализации областей OFC с точки зрения управления автономными функциями. Второй, по-видимому, более сложный — вопрос о механизмах взаимодействия полей OFC с областями “висцеральной” PFC и структурами CAN, обеспечивающих функционирование шестого уровня NVI. Первый вопрос может решаться классическими методами нейрофизиологического исследования с опорой на современные данные о структурно-функциональной неоднородности OFC. Второй вопрос гораздо более сложен, поскольку морфологические данные указывают на возможное взаимодействие OFC с mPFC и IC на разных уровнях нервной оси: как посредством прямых кортико-кортикальных связей, так и в результате конвергенции нисходящих проекций на нейронах МД и структур CAN. Возможно, этот вопрос следует решать, следуя методологии иерархической модели NVI: воздействуя на OFC и взаимодействующие с ней области коры, оценивать состояние основных выходов из CAN по вариабельности сердечного ритма и изменению паттерна дыхания [50, 51]. Следует, однако, признать, что этот подход требует более подробного обоснования и обсуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров В.Г., Губаревич Е.А., Туманова Т.С. и др. Влияние электростимуляции орбитофронтальной коры на систему кровообращения анестезированной крысы // Интегративная физиология. 2021. Т. 2. № 3. С. 297. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>
2. Бехтерев В.М., Миславский Н.А. О влиянии мозговой коры и центральных областей мозга на давление крови и деятельность сердца // Арх. психиатр. нейрол. и судебн. психопатол. 1886. Т. 8. № 3. С. 1.
3. Черниговский В.Н. Деятельность висцеральных систем как особая форма поведения // Механизмы деятельности головного мозга. Тбилиси. 1975. С. 478.
4. Alcaraz F, Marchand A.R., Courtand G. et al. Parallel inputs from the mediodorsal thalamus to the prefrontal cortex in the rat // European J. Neurosci. 2016. V. 44. № 3. P. 1972. <https://doi.org/10.1111/ejn.13316>
5. Alcaraz F, Marchand A.R., Vidal E. et al. Flexible use of predictive cues beyond the orbitofrontal cortex: role of the submedial thalamic nucleus // J. Neurosci. 2015.

- V. 35. № 38. P. 13183.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1237-15>
6. *Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P.* The role of the insular cortex in the control of visceral functions // *Human Physiology*. 2015. V. 41. № 5. P. 553–561.
<https://doi.org/10.1134/S0362119715050023>
 7. *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. 582.
<https://doi.org/10.1134/S0362119721050029>
 8. *Babalian A., Eichenberger S., Bilella A. et al.* The orbitofrontal cortex projects to the paravox nucleus of the ventrolateral hypothalamus and to its targets in the ventromedial periaqueductal grey matter // *Brain Structure and Function*. 2019. № 224. P. 293.
<https://doi.org/10.1007/s00429-018-1771-5>
 9. *Barreiros I.V., Ishii H., Walton M.E., Panayi M.C.* Defining an orbitofrontal compass: functional and anatomical heterogeneity across anterior-posterior and medial-lateral axes // *Behav. Neurosci.* 2021. V. 135. № 2. P. 165.
<https://doi.org/10.1037/bne0000442>
 10. *Barreiros I.V., Panayi M.C., Walton M.E.* Organization of afferents along the anterior-posterior and medial-lateral axes of the rat orbitofrontal cortex // *Neuroscience*. 2021. V. 460. P. 53.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience>
 11. *Bechara A., Damasio H., Damasio A.R.* Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex // *Cereb. Cortex*. 2000. V. 10. № 3. P. 295.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
 12. *Benarroch E.E.* Insular cortex: functional complexity and clinical correlations // *Neurology*. 2019. V. 93. № 21. P. 932.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008525>
 13. *Benarroch E.E.* The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective // *Mayo. Clin. Proc.* 1993. V. 68. № 10. P. 988.
[https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62272-1)
 14. *Bilella A., Alvarez-Bolado G., Celio M.R.* The Foxb1-expressing neurons of the ventrolateral hypothalamic paravox nucleus project to defensive circuits // *J. Comp. Neurol.* 2016. V. 524. № 15. P. 2955.
<https://doi.org/10.1002/cne.24057>
 15. *Cechetti D.F., Saper C.B.* Role of the cerebral cortex in autonomic function / *Central Regulation of Autonomic Functions*, New York: Oxford University Press. 1990. P. 208.
 16. *Cersosimo M.G., Benarroch E.E.* Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. V. 117. P. 45.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00005-5>
 17. *Coon E.A., Cutsforth-Gregory J.K., Benarroch E.E.* Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies // *Mov. Disord.* 2018. V. 33. № 3. P. 349.
<https://doi.org/10.1002/mds.27186>
 18. *Damasio A.R.* The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1996. V. 351. № 1346. P. 1413.
<https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125>
 19. *Delgado J.M., Livingstone R.B.* Some respiratory, vascular and thermal responses to stimulation of orbital surface of frontal lobe // *J. Neurophysiol.* 1948. V. 11. № 1. P. 39.
<https://doi.org/10.1152/jn.1948.11.1.39>
 20. *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.
<https://doi.org/10.1002/cne.1105>
 21. *Fuster J.M.* The prefrontal cortex / J.M. Fuster. London: Academic Press. Elsevier. 2008. 425 p.
 22. *Georgescu I.A., Popa D., Zagrean L.* The anatomical and functional heterogeneity of the mediodorsal thalamus // *Brain. Sci.* 2020. V. 10. № 9. P. 624.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10090624>
 23. *Hirose S., Osada T., Ogawa A. et al.* Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity // *Front. Hum. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 244.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00244>
 24. *Hoff E.C., Kell J.F.Jr., Carroll M.N.Jr.* Effects of cortical stimulation and lesions on cardiovascular function // *Physiol. Rev.* 1963. V. № 43. P. 68.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1963.43.1.68>
 25. *Hoover W.B., Vertes R.P.* Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2011. V. 519. № 18. P. 3766.
<https://doi.org/10.1002/cne.22733>
 26. *Illig K.R.* Projections from orbitofrontal cortex to anterior piriform cortex in the rat suggest a role in olfactory information processing // *J. Comp. Neurol.* 2005. V. 488. № 2. P. 224.
<https://doi.org/10.1002/cne.20595>
 27. *Izquierdo A.* Functional heterogeneity within rat orbitofrontal cortex in reward learning and decision making // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 44. P. 10529.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1678-17.2017>
 28. *Kaada B.R.* Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of 'rhinencephalic' and other structures in primates, cat and dog. A study of responses from the limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala // *Acta Physiol. Scand.* 1951. Suppl. 24. № 83. P. 1
 29. *Krettek J.E., Price J.L.* The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat // *J. Comp. Neurol.* 1977. V. 171. № 2. P. 157.
<https://doi.org/10.1002/cne.901710204>
 30. *Krettek J.E., Price J.L.* Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat // *J. Comp. Neurol.* 1977. V. 172. № 4. P. 687.
<https://doi.org/10.1002/cne.901720408>
 31. *Kuramoto E., Iwai H., Yamanaka A. et al.* Dorsal and ventral parts of thalamic nucleus submedialis project to different areas of rat orbitofrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors // *J. Comp. Neurol.* 2017. V. 525. № 18. P. 3821.
<https://doi.org/10.1002/cne.24306>

32. Kuramoto E., Pan S., Furuta T. et al. Individual medio-dorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: a single neuron-tracing study using virus vectors // *J. Comp. Neurol.* 2017. V. 525. № 1. P. 166.
<https://doi.org/10.1002/cne.24054>
33. Lamotte G., Shouman K., Benarroch E.E. Stress and central autonomic network // *Auton. Neurosci.* 2021. V. 235. P. 102870.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102870>
34. Loh M.K., Ferrara N.C., Torres J.M., Rosenkranz J.A. Medial orbitofrontal cortex and nucleus accumbens mediation in risk assessment behaviors in adolescents and adults // *Neuropsychopharmacology*. 2022. Epub ahead of print.
<https://doi.org/10.1038/s41386-022-01273-w>
35. Macey P.M., Ogren J.A., Kumar R., Harper R.M. Functional imaging of autonomic regulation: methods and key findings // *Front. Neurosci.* 2016. V. 26. № 9. P. 513.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00513>
36. McIntosh R.C., Hoshi R., Nomi J.S. et al. Neurovisceral integration in the executive control network: A resting state analysis // *Biol. Psychol.* 2020. V. 157. P. 107986.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107986>
37. Murphy M.J.M., Deutch A.Y. Organization of afferents to the orbitofrontal cortex in the rat // *J. Comp. Neurol.* 2018. V. 526. № 9. P. 1498.
<https://doi.org/10.1002/cne.24424>
38. Neafsey E.J. Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations // *Progress in Br. Res.* 1990. V. 85. P. 147.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62679-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62679-5)
39. Ongür D., Price J.L. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans // *Cereb. Cortex.* 2000. V. 10. № 3. P. 206.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
40. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Fourth edition / G. Paxinos, C. Watson. Academic Press, 1998. 474 p.
41. Price J.L. Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. V. 1121. P. 54.
<https://doi.org/10.1196/annals.1401.008>
42. Reep R.L., Corvin J.V., King V. Neuronal connections of orbital cortex in rats: topography of cortical and thalamic afferents // *Exp. Brain Res.* 1996. V. 111. № P. 315
<https://doi.org/10.1007/BF00227299>
43. Rempel-Clower N.L. Role of orbitofrontal cortex connections in emotion // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. V. 1121. P. 72.
<https://doi.org/10.1196/annals.1401.026>
44. Roccaro-Waldmeyer D.M., Babalian A., Müller A., Celio M.R. Reduction in 50-kHz call-numbers and suppression of tickling-associated positive affective behaviour after lesioning of the lateral hypothalamic paravox nucleus in rats // *Behav. Brain. Res.* 2016. V. 298. Pt B. P. 167.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.004>
45. Rolls E.T., Cheng W., Feng J. The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression // *Brain. Comm.* 2020. V. 2 № 2. P. fcaa196.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa196>
46. Rose J.E., Woolsey C.N. Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat // *J. Comp. Neurol.* 1948. V. 89. № 3. P. 279.
<https://doi.org/10.1002/cne.900890307>
47. Sachs E.Jr., Brendler S.J. Some effects of stimulation of the orbital surface of the frontal lobe in the dog and monkey // *Fed. Proc.* 1948. V. 7. Pt. 1 P. 107.
48. Schoenbaum G., Roesch M.R., Stalnaker T.A. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction // *Trends Neurosci.* V. 29. № 2. P. 116–24. 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.12.006>
49. 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.
<https://doi.org/10.1007/s10286-018-0577-0>
50. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.003>
51. Thayer J.F., Hansen A.L., Saus-Rose E., Johnsen B.H. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health // *Ann. Behav. Med.* 2009. V. 37. № 2. P. 141.
<https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z>
52. Uylings H.B., Groenewegen H.J., Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex? // *Behav. Brain. Res.* 2003. V. 146. № 1–2. P. 3.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
53. Uylings H.B., Sanz-Arigita E.J., de Vos K., Pool C.W. et al. 3-D cytoarchitectonic parcellation of human orbitofrontal cortex correlation with postmortem MRI // *Psychiatry Res.* 2010. V. 183. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.04.012>
54. Van de Werd H.J., Rajkowska G., Evers P., Uylings H.B.M. Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the mouse // *Brain Structure and Function.* 2010. V. 214. № 4. P. 339.
<https://doi.org/10.1007/s00429-010-0247-z>
55. Van De Werd H.J., Uylings H.B. The rat orbital and agranular insular prefrontal cortical areas: a cytoarchitectonic and chemoarchitectonic study // *Brain. Struct. Funct.* 2008. V. 212. № 5. P. 387.
<https://doi.org/10.1007/s00429-007-0164-y>
56. Wall P.D., Davis G.D. Three cerebral cortical systems affecting autonomic function // *J. Neurophysiol.* 1951. V. 14. № 6. P. 507.
<https://doi.org/10.1152/jn.1951.14.6.507>
57. Zhang S., Hu S., Hu J. et al. Barratt Impulsivity and neural regulation of physiological arousal // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6. e0129139.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129139>

Orbitofrontal Cortex in the Central System of Autonomic Control

V. G. Aleksandrov^{1, *}, E. A. Gubarevich¹, T. N. Kokurina¹, G. I. Rybakova¹, and T. S. Tumanova^{1, 2}

¹*Pavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, 199034 Russia*

²*The Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia*

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

Abstract—Elucidation of the mechanisms that ensure the participation of various areas of the cerebral cortex in the implementation of the central control of autonomic functions is one of the fundamental problems of neurophysiology and the physiology of visceral systems. The functions of the orbitofrontal cortex are poorly studied in the context of autonomic control. The main goal of this review is to analyze data of neuromorphological and neurophysiological studies that indicate the interaction of this cortical area with the structures of the central autonomic network, as well as with other cortical areas involved in the control of autonomic functions.

Keywords: orbitofrontal cortex, prefrontal cortex, autonomic control, autonomic functions, central autonomic network, visceral systems, neurovisceral integration