Дата публикации: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_1
УДК 612.82

Publication date: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_1
UDC 612.82

АСПЕКТЫ УЧАСТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА В РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ПОКОЯ И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Е.И. Бакулина, А.Д. Юданова, И.Д. Романова, А.Н. Инюшкин
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», г. Самара, Россия

Аннотация. Миндалевидный комплекс, расположенный в глубинах мозга, представляет собой важную и ключевую подкорковую структуру лимбической системы, которая находится в височной доле как правого, так и левого полушария мозга. Амигдала, обладая многочисленными и разнонаправленными связями с различными зонами мозга, выполняет ряд важных функций. В работе проведена оценка влияния миндалевидного комплекса на регуляцию системной гемодинамики в условиях покоя и хронического стресса. Полученные результаты дают основание считать миндалевидный комплекс одной из ключевых структур, регулирующей физиологические реакции, направленные на поддержание гемодинамического гомеостаза.

Ключевые слова: центральное ядро миндалевидного комплекса, подкорковые структуры лимбической системы, стресс-синдром, сердечно-сосудистая система.

PARTICIPATION OF THE CENTRAL NUCLEUS OF THE AMYGDALA COMPLEX IN THE SYSTEMIC HEMODYNAMICS REGULATION IN CONDITIONS OF REST AND CHRONIC STRESS

E.I. Bakulina, A.D. Yudanova, I.D. Romanova, A.N. Inyushkin
Samara National Research University, Samara, Russia

Abstract. The amygdala complex is an important and key subcortical structure of the limbic system, which is located in the temporal lobe of both the right and left cerebral hemispheres. Due to the presence of extensive connections with different areas of the brain, the amygdala performs a number of vital functions (reaction to fear, caring for offspring and sexual behavior, memory, emotions, etc.). The work assessed the consequence of the amygdala on the systemic hemodynamics regulation in conditions of rest and chronic stress. The results obtained suggest that the amygdala complex is one of the key structures regulating physiological reactions aimed at maintaining hemodynamic homeostasis.

Keywords: central nucleus of the amygdala complex, subcortical structures of the limbic system, stress syndrome, cardiovascular system.

Введение. В течение всей жизни организм подвергается стрессу, который может негативно сказываться на физиологическом состоянии и вызывать различные заболевания. К заболеваниям, сопряженным с пагубным воздействием стресса, относятся органические поражения мозга, неврозы, заболевания сердечно-сосудистой системы и др. Ведущую роль в формировании и реализации эмоционально значимых стресс-зависимых реакций играют гиппокамп, передние отделы коры больших полушарий, ядра гипоталамуса и миндалевидный комплекс [1].

Участие структур миндалевидного комплекса в формировании и реализации острого и хронического непредсказуемого стресса не подвержены сомнению [2-3]. Впрочем, чтобы лучше понять характер этих воздействий и механизмы их работы, есть необходимость в проведении дальнейших (более обширных и основательных)

исследований. Цель исследования – изучить, как сердечно-сосудистая система реагирует на хронический мягкий стресс. Мы наблюдали за изменениями показателей системной гемодинамики и качественным составом крови у интактных крыс (контрольная группа) и у животных, у которых было разрушено центральное ядро миндалевидного комплекса (экспериментальная группа).

Методы и организация исследования. Все операционные вмешательства и экспериментальные манипуляции проводились в соответствии с этическими стандартами, утверждёнными законодательством Российской Федерации (правовыми актами РФ), принципами Базельской декларации и рекомендациями комитета по биоэтике биологического факультета Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева (протокол № 3 от 20.06.2020). Исследование проводилось на 12 половозрелых беспородных самках крыс массой 240-310 г, полученных из вивария ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королёва». Животные на протяжении всего эксперимента находились в обычных условиях вивария и питались стандартным кормом. У них был свободный доступ к воде и пище. Все отобранные самки находились на стадии диэструса, что исключало воздействие гормональных факторов, беременность также была исключена. Самок крыс из опытной группы животных подвергли классической [4] методике уничтожения/ блокирования миндалевидного тела – амигдалоэктомии. Это операционное хирургическое вмешательство, в ходе которого, в нашем случае, разрушаемая структура (центральное ядро миндалевидного комплекса) подвергается уничтожению посредством анодного тока силой 0,1 ампера в течение 10 секунд. Метод разрушения – электролитический. Активный электрод диаметром 100 мкм изготавливался из нержавеющей стали и покрывался двойной лаковой изоляцией. Активная часть электрода освобождалась от изоляции на расстоянии 1 мм, соответствующем среднему вертикальному размеру ядра. Индифферентный электрод из нержавеющей стали фиксировался на ухе. Интактным самкам белых беспородистых крыс из контрольной группы, которым нет необходимости производить разрушение исследуемой структуры, в головной мозг вводили электрод в соответствии со стереотаксическими координатами. Точные стереотаксические координаты разрушаемой структуры, были взяты из атласа «Мозг крысы в стереотаксических координатах», авторами которого являются Paxinos и Watson [5]: P – 1,8 мм, L – 3,8 мм, V – 7,8 мм. При этом ток не подавался. Восстановительный послеоперационный период длился семь дней, в ходе которого осуществлялись антисептические и асептические мероприятия.

Наиболее распространенным видом хронического стресса является хронический мягкий стресс (ХМС). Эффективность данной методики основывается на формировании поведенческих и физиологических изменений (повышенная эмоциональность и тревожность, ослабление самоконтроля, инверсия цикла сон-бодрствование) [6].

Моделирование ХМС (рис. 1) проводилось в течение двух недель. На протяжении этого периода создавались слабые факторы стресса в случайном, непредсказуемом для крыс порядке.



Рис. 1. Модель хронического мягкого стресса (ХМС) – схема представляет собой визуализацию процесса, в котором животные подвергаются воздействию различных стрессоров в течение 14 дней

Для фиксирования значений показателей артериального давления в нашем эксперименте мы использовали прибор CODA Monitor от компании Kent Scientific Corporation. С его помощью мы измеряли систолическое (СД), диастолическое (ДД) и среднее давление (СрД) в мм рт. ст., частоту сердечных сокращений (ЧСС) в количестве ударов сердца в минуту и минутный объём крови (МОК) в литрах в минуту. Основная особенность этого метода – неинвазивность, то есть отсутствие необходимости делать разрезы. Благодаря этому процедура становится менее травматичной. Однако, учитывая цели нашего исследования, имеется необходимость сначала животных приучить к нахождению в специализированном держателе, чтобы они не испытывали дополнительного стресса во время эксперимента. Также нами учитывалась еще одна физиологическая особенность (сердечно-сосудистая система животных довольно нестабильна), ввиду этого мы снимали показатели шесть-восемь раз. Основываясь на полученных данных с CODA Monitor, был рассчитан показатель пульсового давления (ПД). Мы регистрировали вышеуказанные параметры системной гемодинамики у каждой группы самок до и после использования модели стресса. По лейкоцитарной формуле (200 клеток с расчетом соотношения различных форм) была определена выраженность стресс-реакции. Чтобы приготовить мазки, мы брали образцы нативной периферической крови из кончика хвоста крыс. Окрашивали кровь классическим методом Романовского-Гимзы, а затем исследовали её под микроскопом, используя иммерсию [7].

Статистическая обработка полученных нами данных была выполнена с использованием программы SigmaPlot 12.5 от SYSTAT Software. Чтобы определить, соответствует ли распределение данных в выборках нормальному, был применён тест Шапиро-Уилка. Однородность распределения выборок оценивалась с помощью критерия Левена. Для сравнения выборок были использованы парный и непарный t-тест, тест Манна-Уитни и тест Вилкоксона. Различия считались значимыми при уровне $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При развитии стресс-синдрома в организме происходит дестабилизация регуляторных механизмов, негативно влияющая на сердечно-сосудистую систему, изменяющая состав крови, что свидетельствует о нарушении функционирования эндокринной системы и водного гомеостаза.

В ходе исследования последствий электролитического уничтожения центрального ядра миндалевидного комплекса на вышеупомянутые показатели гемодинамики у самок мы выявили сдвиги в артериальном давлении. Нами отмечено, что у самок, не подвергавшихся электролитическому уничтожению исследуемой структуры (контрольная группа), в спокойном состоянии без воздействия каких-либо стрессирующих факторов уровни значений нескольких параметров артериального давления: СД, ДД, СрД значительно выше, чем у самок, которые подверглись в ходе хирургического вмешательства центральной электролитической амигдалоэктомии (экспериментальная группа). Прочие параметры гемодинамики не имели выраженных различий у контрольных и экспериментальных животных (рис. 2).

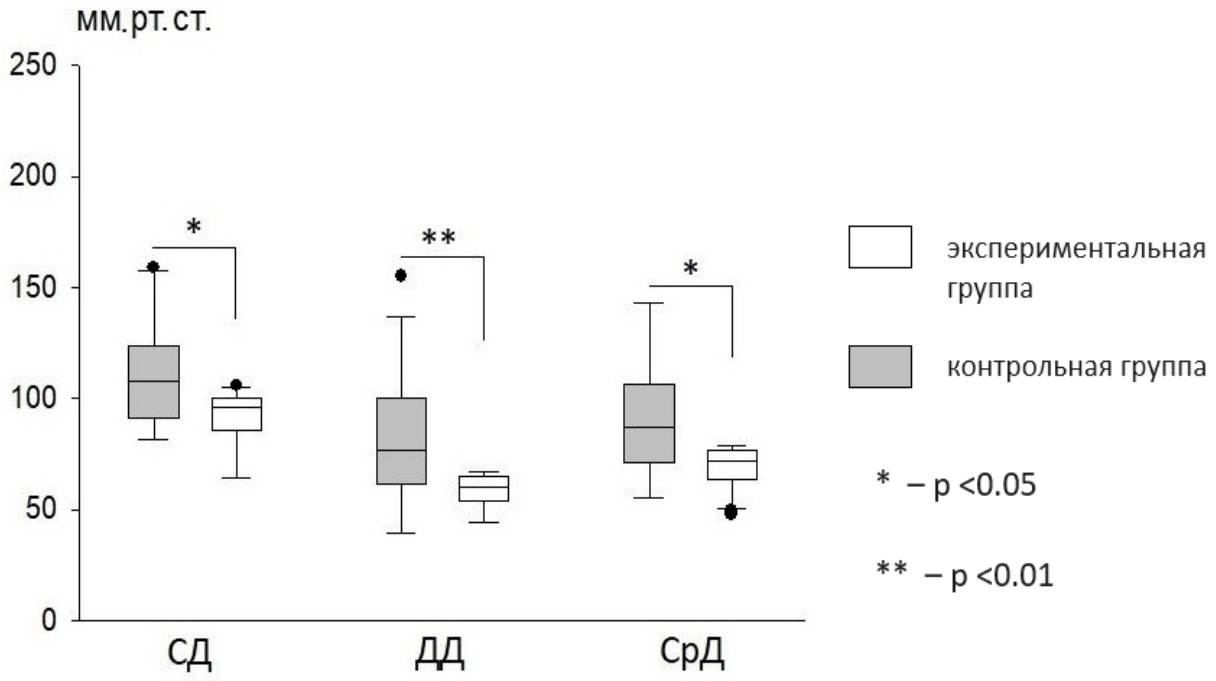


Рис. 2. Сравнение гемодинамических показателей у интактных (контрольная группа) и амигдалэктомированных (экспериментальная группа) самок крыс (систолического (верхнего) давления – СД, диастолического (нижнего) давления – ДД и среднего артериального давления – СрД)

У животных, которые в ходе операционного вмешательства подверглись уничтожению электролитическим методом центрального ядра (экспериментальная группа), после моделирования ХМС наблюдалось повышение основных гемодинамических показателей работы сердца: СД, ДД, СрД. Одновременно с этим значения количества крови, выбрасываемого желудочком сердца в минуту (МОК), и число сердечных систол в единицу времени (ЧСС) остались прежними. У самок, которые не подвергались электролитическому уничтожению центрального ядра (контрольная группа), противоположно, отмечено понижение уровня артериального давления, конкретно – СД, ДД, СрД (рис. 3).

После экспериментального моделирования ХМС у самок, перенёсших амигдалэктомию, наблюдалось снижение количества эозинофилов и увеличение числа лимфоцитов (рис. 4). Это свидетельствует о проявлении типичной реакции, характерной для стресс-синдрома, как описано в работе [8].

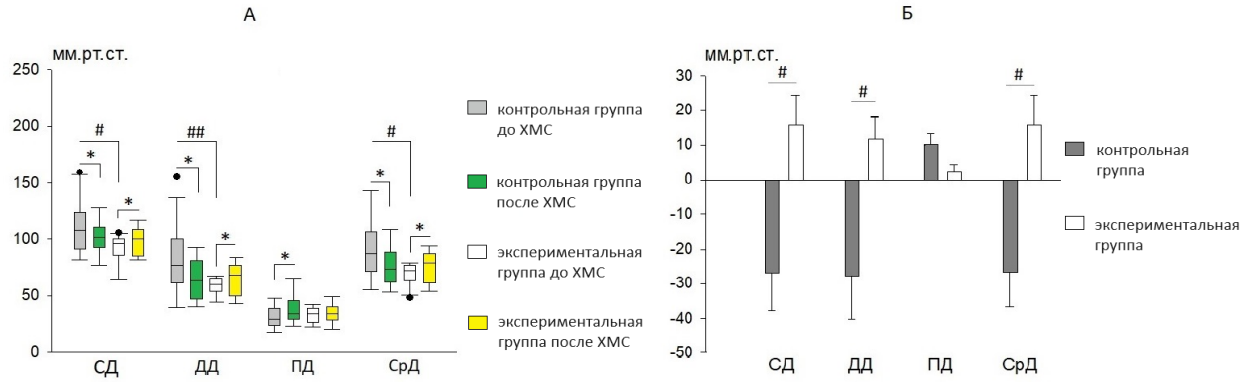


Рис. 3. Изменение артериального давления у крыс контрольной и экспериментальной групп после экспериментального моделирования ХМС

Примечание: А – абсолютные значения артериального давления; Б – отклонение артериального давления у интактных (контрольная группа) и амигдалэктомированных (экспериментальная группа) самок от исходного уровня после моделирования ХМС; * – $p<0,05$ (в пределах одной группы до и после ХМС); # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$ (между группами до и после ХМС)

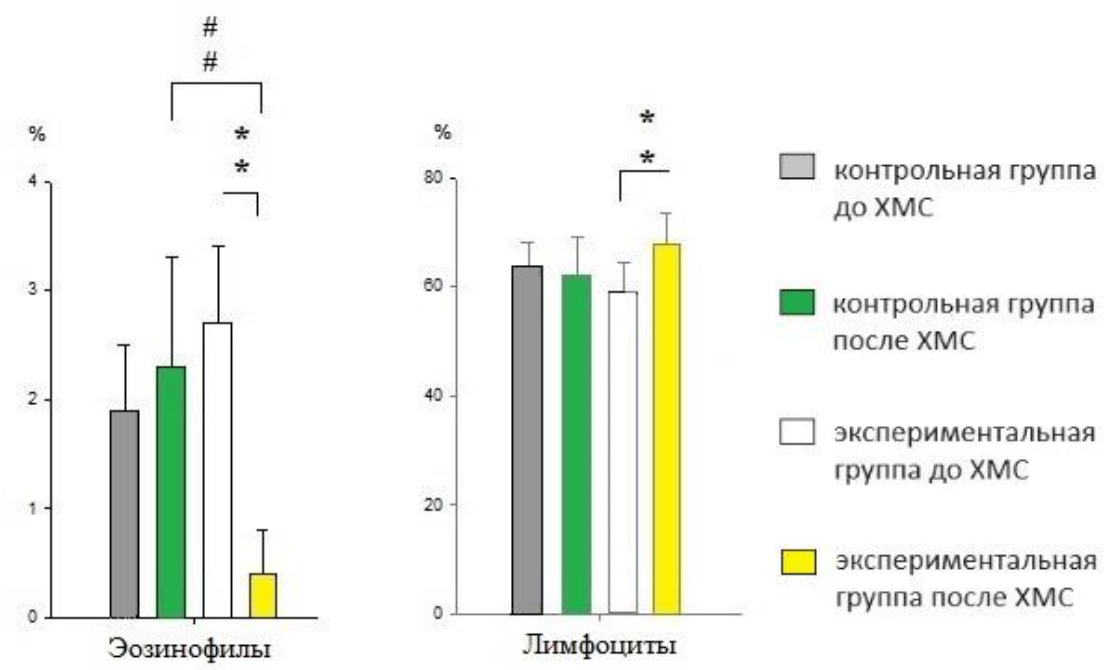


Рис. 4. Содержание эозинофилов и лимфоцитов в периферической крови до и после экспериментального моделирования ХМС

Примечание: ** – статистически значимые различия внутри исследуемых групп ($p<0,01$); ## – статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p<0,01$)

Результаты нашего исследования, указывающие на падение артериального давления ввиду удаления/блокирования центрального ядра амигдалы, совпадают с опытными данными, полученными иностранными исследователями в опытах, проводимых на спонтанно и пограничнo гипертензивных крысах, а также при работе с новозеландскими кроликами [9-10].

У самцов крыс нейротоксические, вызываемые побочными эффектами лекарств повреждения миндалевидного тела тормозили процесс адаптации и ограничивали адаптационные возможности нейронов

гипоталамуса в целом и паравентрикулярного ядра в частности к влиянию минералкортикоидного гормона коры надпочечников кортикостерона. Это было заметно по снижению уровня мРНК c-fos [11]. Это открытие подчёркивает важную роль миндалевидного комплекса в адаптации организма. Предполагается, что центральное ядро миндалины оказывает существенное влияние на процесс развития и формирования стресс-синдрома. Авторы исследования считают, что в целом амигдала и её центральное ядро не являются обязательными для активации ответной реакции сердечно-сосудистой системы на воздействие стрессоров. Однако эти структуры модулируют формирование и развитие стресс-реакции. Локальное разрушение центрального ядра миндалевидного тела может усилить острую реакцию организма на воздействие стрессоров и блокировать чувствительность нейронов гипоталамуса к высоким концентрациям кортикостероидов. Отметим, что в этом исследовании в качестве стрессора прибегали к воздействию 30-минутной иммобилизации животных.

Отчасти наши данные перекликаются с данными, полученными в опытах английского физиолога Timo Heidt с коллегами [12]. Timo Heidt и его команда выясняли аспекты воздействия стресса на функционирование иммунной системы, в качестве объекта исследования были использованы люди и мыши. Исследователи подвергли клиническому анализу сыворотки крови двадцати девяти сотрудников медицинского учреждения из стационарного отделения реанимации и интенсивной терапии, чья деятельность сопряжена с постоянным стрессом при исполнении своих профессиональных обязанностей, так как принятые работниками отделения решения в экстремальных условиях и кратчайших сроках оказывают непосредственное влияние на физиологическое состояние и жизнь вверенных им пациентов. Забор крови у сотрудников медицинского учреждения производили во внеслужебное время и недельный временной период интенсивной работы в отделении реанимации и интенсивной терапии. Спустя недельный период интенсивной работы исследователи зафиксировали количественные изменения состава крови, а именно: повышенное содержание в периферической крови лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Для проверки предложенной исследователями гипотезы о том, что стресс провоцирует усиленное производство иммунной системой лейкоцитов в организме, лабораторные мыши подвергались длительному влиянию как сильных, так и слабых по интенсивности стрессогенов в случайной последовательности. Результаты опыта показали, что у мышей, которые продолжительное время находились в условиях стресса, количество лейкоцитов в периферической крови увеличилось, прежде всего нейтрофилов и моноцитов, по сравнению с контрольной группой. Эти данные подтвердили результаты клинического исследования сыворотки крови работников медицинского учреждения. Кроме того, у мышей, находившихся продолжительное время в условиях стресса, было отмечено увеличение соответствующих типов лейкоцитов в костном мозге. Вывод исследования Heidt с коллективом заключается в том, что хронический стресс приводит к повышению уровня моноцитов и нейтрофилов как в случае с мышами, так и у людей.

Сонгджун Ван и его коллеги обнаружили [13], что хронический стресс может вызвать дегенерацию и гибель глутаматергических нейронов в базо-латеральной части миндалины. Продолжительный стресс также обуславливает развитие нейроэндокринных и психоповеденческих расстройств. По мнению авторов, путь протеинкиназы R-подобной ER-киназы (PERK), ассоциированный со стрессом, может быть одним из ключевых механизмов, вызывающих стресс-индуцированную дегенерацию и гибель глутаматергических нейронов в миндалине. Исследование показывает, что продолжительный и сильный стресс может привести к развитию различных опасных заболеваний, а миндалина, которая отвечает

за эмоции, играет важную роль в регуляции психоэмоциональных расстройств, вызванных стрессом. Было выявлено, что изменения в структуре миндалины влияют на её функциональные особенности. Дисбаланс нейромедиаторов, связанный с миндалиной, тесно связан с психоэмоциональными нарушениями.

Заключение. В процессе изучения аспектов воздействия миндалевидного комплекса на общую систему кровообращения у самок крыс за счет проведения контрольных измерений и клинических исследований в состоянии покоя, так и при имитации длительного стресса. Было обнаружено, что у крыс, подвергнутых центральной электролитической амигдалоэктомии, наблюдалось значительное нарушение реализации процесса адаптации (дезадаптация). Это проявлялось в увеличении некоторых показателей артериального давления: систолического, диастолического и среднего артериального давления. Поскольку крысы с нормально функционирующим неповрежденным центральным ядром миндалевидного комплекса обладают более высокой способностью к адаптации, можно заключить, что миндалевидный комплекс играет важную и необходимую роль в реагировании на стресс (стресс-мобилизующий центр). Он регулирует процесс адаптации и контролирует физиологические реакции, которые помогают поддерживать гомеостаз в системе кровообращения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McEwen, B. S. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex / B. S. McEwen, C. Nasca, J. D. Gray // Neuropsychopharmacology. – 2016. – № 1(41). – P. 3-23.
2. Herman, J. P. Neural control of chronic stress adaptation / J. P. Herman // Front Behav Neurosci. – 2013. – № 7. – P. 61-67.
3. Nalivaiko, E. Animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot / E. Nalivaiko // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2011. – № 38(2). – P. 115-125.
4. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон. – Москва: Высш. шк., 1991. – 399 с.
5. Paxinos, G. The Rat Brain in Stereotaxis Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – Watson: Academic Press, 1998. – 474 p.
6. Stress-Induced Morphological, Cellular and Molecular Changes in the Brain–Lessons Learned from the Chronic Mild Stress Model of Depression / A. R. Khan, L. Geiger, O. Wiborg, B. Czéh // Cells. – 2020. – № 9. – 1026 p.
7. Практикум по клинической диагностике с рентгенологией. / Воронин Е. С., Ковалев С. П., Сноз Г. В. [и др.] – М.: Инфра-м, 2014. – 336 с.
8. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
9. Influence of amygdala lesions on cardiovascular responses to altering stimuli on behaviour and on blood pressure development in spontaneously hypertensive rats / B. Folkow, M. Hallback-Nordlander, J. Martnev, C. Nordborg // Acta Physiol. Scand. – 1982. – № 116. – P. 133-140.
10. Amygdala central nucleus lesions: Effects on heart rate conditioning in the rabbit / B. S. Kapp, R. C. Frysinger, M. Gallagher, J. R. Haselton // Physiol. Behav. – 1979. – № 23. – P. 1109-1117.
11. Carter, R. N. Does the amygdala modulate adaptation to repeated stress? / R. N. Carter, S. B. Pinnock, J. Herbert // Neuroscience. – 2004. – № 126. – P. 9-19.
12. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells / Heidt T. Sager H. B., Courties G. [et al]// Nature Medicine. – 2014. – № 20. – P. 754-758.
13. Mechanism of Chronic Stress-Induced Glutamatergic Neuronal Damage in the Basolateral Amygdaloid Nucleus / Wang S., Liu X., Shi W. [et al] // Anal Cell Pathol (Amst). – 2021. – № 23. – 14 p.

REFERENCES

1. McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016, no. 1(41), pp. 3-23.
2. Herman J.P. Neural control of chronic stress adaptation. *Front Behav Neurosci*, 2013, no. 7, pp. 61-67.

3. Nalivaiko E. Animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011, no. 38(2), pp. 115-125.
4. Buresh Ya., Bureshova O., Houston D. P. Methods and basic experiments on the brain and behavior study. Moscow: Higher School Publ, 1991. 399 p. (In Russ.)
5. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxis Coordinates. Watson: Academic Press, 1998, 474 p.
6. Khan A.R., Geiger L., Wiborg O., Czéh B. Stress-Induced Morphological, Cellular and Molecular Changes in the Brain–Lessons Learned from the Chronic Mild Stress Model of Depression. *Cells*. 2020, no. 9, 1026 p.
7. Voronin E. S., Kovalev S. P., Snoz G.V., Cherkasova V.I., Shabanov A.M., Shchukin M.V. Practicum on clinical diagnostics with radiology. Moscow: Infra-m, 2014. 336 p. (in Russ.)
8. Selye H. Essays on adaptation syndrome. Translated into Russian. Moscow: Medgiz Publ, 1960, 254 p. (in Russ.)
9. Folkow B., Hallback-Nordlander M., Martnev J., Nordborg C. Influence of amygdala lesions on cardiovascular responses to altering stimuli on behaviour and on blood pressure development in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand*. 1982, no. 116, pp. 133-40.
10. Kapp B.S., Frysinger R.C., Gallagher M., Haselton J.R. Amygdala central nucleus lesions: Effects on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiol. Behav*. 1979, no. 23, pp. 1109-1117.
11. Carter R.N., Pinnock S.B., Herbert J. Does the amygdala modulate adaptation to repeated stress? *Neuroscience*. 2004, no. 126, pp. 9-19.
12. Heidt T. Sager H.B., Courties G., Dutta P., Iwamoto Y., Zaltsman A., Muhlen C., Bode C., Fricchione G.L., Denninger J., Lin C.P., Vinegoni C., Libby P., Swirski F.K., Weissleder R., Nahrendorf M. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nature Medicine*. 2014, no. 20, pp. 754-758.
13. Wang S., Liu X., Shi W. et al. Mechanism of Chronic Stress-Induced Glutamatergic Neuronal Damage in the Basolateral Amygdaloid Nucleus. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2021, no. 23, 14 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Екатерина Ивановна Бакулина – аспирант, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, e-mail: bakulinae@inbox.ru.
Анастасия Дмитриевна Юданова – аспирант, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, e-mail: judanova-nastja@rambler.ru.
Ирина Дмитриевна Романова – кандидат биологических наук, доцент, декан биологического факультета, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, e-mail: romanova_id@mail.ru.
Алексей Николаевич Инюшкин – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, e-mail: ainyushkin@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Ekaterina I. Bakulina – Post-Graduate Student, Samara National Research University, Samara, e-mail: bakulinae@inbox.ru.
Anastasia D. Yudanova – Post-Graduate Student, Samara National Research University, Samara, e-mail: judanova-nastja@rambler.ru.
Irina D. Romanova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Biology, Samara National Research University, Samara, e-mail: romanova_id@mail.ru.
Aleksej N. Inyushkin – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Human and Animal Physiology, Samara National Research University, Samara, e-mail: ainyushkin@mail.ru.

Для цитирования: Аспекты участия центрального ядра миндалевидного комплекса в регуляции системной гемодинамики в условиях покоя и хронического стресса / Е. И. Бакулина, А. Д. Юданова, И. Д. Романова, А. Н. Инюшкин // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_1

For citation: Bakulina E.I., Yudanova A.D., Romanova I.D., Inyushkin A.N. Participation of the central nucleus of the amygdala complex in the systemic hemodynamics regulation in conditions of rest and chronic stress. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_1