



УДК 612.825.4

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>

## Влияние электростимуляции орбитофронтальной коры на систему кровообращения анестезированной крысы

В. Г. Александров<sup>✉1</sup>, Е. А. Губаревич<sup>1</sup>, Т. С. Туманова<sup>1,2</sup>,  
Т. Н. Кокурина<sup>1</sup>, А. Ю. Маркова<sup>1,2</sup>, Г. И. Рыбакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

### Сведения об авторах

Вячеслав Георгиевич Александров,  
SPIN-код: 6752-2718,  
Scopus AuthorID: 7202754123,  
ORCID: 0000-0002-5079-633X,  
e-mail: [aleksandrovv@infran.ru](mailto:aleksandrovv@infran.ru)

Елена Алексеевна Губаревич,  
ORCID: 0000-0003-2305-2279,  
e-mail: [elenagubarevich@mail.ru](mailto:elenagubarevich@mail.ru)

Татьяна Сергеевна Туманова,  
SPIN-код: 9054-0304,  
Scopus AuthorID: 57109162900,  
ORCID: 0000-0001-6393-6699,  
e-mail: [tumanovats@infran.ru](mailto:tumanovats@infran.ru)

Татьяна Николаевна Кокурина,  
SPIN-код: 3519-9096,  
Scopus AuthorID: 52663784500,  
ORCID: 0000-0003-2033-5142,  
e-mail: [kokurinatn@infran.ru](mailto:kokurinatn@infran.ru)

Анастасия Юрьевна Маркова,  
ORCID: 0000-0002-4503-252X,  
e-mail: [markovau@infran.ru](mailto:markovau@infran.ru)

Галина Ивановна Рыбакова,  
ORCID: 0000-0001-9709-408X,  
e-mail: [rybakovagi@infran.ru](mailto:rybakovagi@infran.ru)

### Для цитирования:

Александров, В. Г., Губаревич, Е. А., Туманова, Т. С., Кокурина, Т. Н., Маркова, А. Ю., Рыбакова, Г. И. (2021) Влияние электростимуляции орбитофронтальной коры на систему кровообращения анестезированной крысы. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 297–306. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>

**Получена** 9 апреля 2021; прошла рецензирование 11 мая 2021; принята 12 мая 2021.

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

**Аннотация.** Одной из актуальных проблем интегративной физиологии остается выяснение роли различных областей коры больших полушарий в управлении функциями висцеральных систем. Установлено, что непосредственное участие в контроле автономных функций принимают две области префронтальной коры: медиальная (инфраламбическая) и латеральная (инсулярная). Вместе с тем предполагается, что в контроль автономных функций могут вовлекаться и другие области префронтальной коры, в частности поля, расположенные на орбитофронтальной поверхности больших полушарий. Для проверки этой гипотезы было исследовано влияние микроstimуляции латерального орбитального и вентрального орбитального полей на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Эксперименты были проведены на лабораторных крысах (самцы Вистар, вес 250–300 г, n = 12), анестезированных уретаном (1600 мг/кг, в/б). Артериальное давление регистрировали прямым способом, через катетер, введенный в бедренную артерию. Кору стимулировали 10-секундными сериями прямоугольных импульсов тока (150–200 мкА, 50 Гц, 1 мс) через монополярный электрод, который погружали в нужную точку при помощи стереотаксического аппарата. Было обнаружено, что артериальное давление и частота сердечных сокращений остаются стабильными на протяжении всего эксперимента. Преобладающим эффектом стимуляции орбитофронтальной коры было кратковременное падение артериального давления, которое не сопровождалось изменениями частоты сердечных сокращений. Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу. Перспективным направлением дальнейших исследований может стать изучение нейрофизиологических механизмов взаимодействия орбитофронтальной коры с полями автономной коры.

**Ключевые слова:** префронтальная кора, крыса, автономный контроль, система кровообращения, артериальное давление.

**Права:** © В. Г. Александров, Е. А. Губаревич, Т. С. Туманова, Т. Н. Кокурина, А. Ю. Маркова, Г. И. Рыбакова (2021).  
Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена.  
Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

## The effect of electrical stimulation of the orbitofrontal cortex on the circulatory system of an anesthetized rat

V. G. Aleksandrov<sup>✉1</sup>, E. A. Gubarevich<sup>1</sup>, T. S. Tumanova<sup>1,2</sup>,  
T. N. Kokurina<sup>1</sup>, A. Yu. Markova<sup>1,2</sup>, G. I. Rybakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb.,  
Saint Petersburg 199034, Russia

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

### Authors

Viacheslav G. Aleksandrov,  
SPIN: 6752-2718,  
Scopus AuthorID: 7202754123,  
ORCID: 0000-0002-5079-633X,  
e-mail: [aleksandrovv@infran.ru](mailto:aleksandrovv@infran.ru)

Elena A. Gubarevich,  
ORCID: 0000-0003-2305-2279,  
e-mail: [elenagubarevich@mail.ru](mailto:elenagubarevich@mail.ru)

Tatiana S. Tumanova,  
SPIN: 9054-0304,  
Scopus AuthorID: 57109162900,  
ORCID: 0000-0001-6393-6699,  
e-mail: [tumanovats@infran.ru](mailto:tumanovats@infran.ru)

Tatiana N. Kokurina,  
SPIN: 3519-9096,  
Scopus AuthorID: 52663784500,  
ORCID: 0000-0003-2033-5142,  
e-mail: [kokurinatsn@infran.ru](mailto:kokurinatsn@infran.ru)

Anastasia Yu. Markova,  
ORCID: 0000-0001-9709-408X,  
e-mail: [markovaau@infran.ru](mailto:markovaau@infran.ru)

Galina I. Rybakova,  
ORCID: 0000-0001-9709-408X,  
e-mail: [rybakovagi@infran.ru](mailto:rybakovagi@infran.ru)

### For citation:

Aleksandrov, V. G.,  
Gubarevich, E. A., Tumanova, T. S.,  
Kokurina, T. N., Markova, A. Yu.,  
Rybakova, G. I.  
(2021) The effect of electrical stimulation of the orbitofrontal cortex on the circulatory system of an anesthetized rat. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 297–306.  
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>

**Received** 9 April 2021;  
reviewed 11 May 2021;  
accepted 12 May 2021.

**Abstract.** One of the urgent problems of integrative physiology is the determination of the role of the cerebral cortex various areas in the autonomic control. It has been established that two areas of the prefrontal cortex are directly involved in the control of autonomic functions: medial (infralimbic) and lateral (insular). At the same time, it could be supposed that other areas of the prefrontal cortex can be involved in the autonomic functions, in particular, the fields located on the orbitofrontal surface of the cerebral hemispheres. To test this hypothesis, the effect of microstimulation of the lateral orbital and ventral orbital fields on arterial pressure and heart rate was investigated. Experiments had been performed on laboratory rats (males Wistar, weight 250–300 g, n = 12) anesthetized with urethane (1600 mg/kg, i.p.). Arterial pressure was recorded directly through a catheter inserted into the femoral vein. The cortex was stimulated with a 10 s trains of rectangular pulses of current (150–200  $\mu$ A, 50 Hz) through a monopolar electrode, which was immersed at the desired point with a stereotaxic apparatus. It had been found that blood pressure and heart rate remained stable throughout the experiment. The predominant effect of the orbitofrontal cortex stimulation was a short-term drop in arterial pressure, which was not accompanied by changes in heart rate. The results obtained confirm the hypothesis put forward. A promising direction for further research may be the study of neurophysiological mechanisms of interaction of the orbitofrontal cortex with the fields of the autonomic cortex.

**Keywords:** prefrontal cortex, rat, autonomic control, circulatory system, arterial pressure.

**Funding:** This study was supported by the State Program of the Russian Federation 47 GP "Scientific and Technological Development of the Russian Federation" (2019–2030) (0134-2019-0001).

**Copyright:** © V. G. Aleksandrov, E. A. Gubarevich, T. S. Tumanova, T. N. Kokurina, A. Yu. Markova, G. I. Rybakova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

## Введение

Одной из актуальных проблем современной интегративной физиологии остается выяснение роли различных областей коры больших полушарий в управлении функциями автономных систем. Считается, что нервный контроль автономных функций осуществляет центральная автономная сеть, в состав которой наряду с областями так называемой автономной коры входят многочисленные подкорковые и стволовые структуры (Benarroch 1993; Smith et al. 2017). К автономной коре традиционно относят две области префронтальной коры, обладающие рядом признаков, которые сближают их между собой и свидетельствуют об их участии в автономном контроле. У крыс это инфраламбическая кора, расположенная на медиальной поверхности полушария, и инсулярная кора, расположенная на латеральной поверхности. Обе эти области относятся к межзачаточной коре и отвечают основным критериям, по которым производится идентификация коры как автономной. Установлено, в частности, что они связаны с другими структурами, вовлеченными в автономный контроль, их раздражение и повреждение приводит к изменениям активности автономных систем, в них регистрируются изменения электрической активности в ответ на стимуляцию интерорецепторов или висцеральных афферентов (Cechetto, Saper 1990). С другой стороны, согласно современной иерархической модели нейровисцеральной интеграции, в автономный контроль могут быть вовлечены и те области коры больших полушарий, функции которых в этом контексте до недавнего времени не исследовались (Smith et al. 2017). Предполагается, в частности, что в контроле автономных функций могут принимать участие области префронтальной коры, расположенные на орбитофронтальной поверхности больших полушарий. Орбитофронтальную кору (ОФК) обычно рассматривают как ассоциативную кору высокого порядка; предполагается,

что в ней осуществляется интеграция обонятельной, вкусовой и других сенсорных модальностей. Кроме того, экспериментально установлено, что ОФК вовлекается в реализацию эмоций, формирование мотиваций, участвует в процессе принятия решений, связанных с вознаграждением (Rolls 2000; 2004; Wojtasik et al. 2020). Вместе с тем описаны связи ОФК со структурами центральной автономной сети (Babalian et al. 2019; Hirose et al. 2016; Rolls 1996). Установлено, что электрическая стимуляция ОФК приматов приводит к изменениям активности автономных систем (Babalian et al. 2019; Hirose et al. 2016), а ОФК человека участвует в обработке информации, поступающей от аортальных барорецепторов (Kimmerly et al. 2005). Эти и другие данные дают основания для предположения о том, что ОФК играет определенную роль в формировании автономного компонента эмоционально-окрашенных когнитивных процессов и является источником нисходящих влияний на состояние внутренних органов. Перспективной целью нейрофизиологических исследований является выяснение конкретных механизмов, посредством которых реализуются автономные функции ОФК. Для достижения этой цели необходимо, прежде всего, исследовать автономные эффекты стимуляции различных областей ОФК. Задачей настоящего исследования стало изучение влияния стимуляции различных областей ОФК на артериальное давление и частоту сердечных сокращений анестезированной крысы.

## Методика

Эксперименты проведены на 12 крысах-самцах линии Вистар (вес 250–270 г), полученных из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Колтуши, Россия). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках, при свободном доступе к корму и воде, температуре окружающей среды  $21 \pm 1$  °С, относительной

влажности воздуха 60% и чередовании 12:12-часовых циклов свет-темнота. Все экспериментальные процедуры были одобрены Биоэтическим комитетом ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН.

#### *Хирургическая подготовка*

Крыс анестезировали уретаном (1600 мг/кг, внутривенно). Глубину анестезии оценивали по реакции на ущемление хвоста и по выраженности роговичного рефлекса. Температуру тела поддерживали на уровне 37 °С с помощью гомеотермического контроллера (ML295/R, ADInstruments, Австралия). Животному устанавливали трахеостому для обеспечения свободного дыхания, в правую бедренную артерию вводили катетер, заполненный гепаринизированным физиологическим раствором (50 ед/мл). Затем животное помещали в стереотаксический аппарат (SR-6R-HT, Narishige, Japan), голову фиксировали в горизонтальном положении. Для обеспечения доступа к ОФК проводили локальную краниотомию по средней линии на протяжении 3,5–5,5 мм ростральнее *bregma*.

#### *Регистрация артериального давления*

Артериальный катетер подключали к датчику артериального давления (MLT1199, ADInstruments, Австралия), соединенному с входом мостового усилителя (FE224, ADInstruments, Австралия). Сигнал с выхода усилителя поступал на вход устройства сбора данных (PL3508, ADInstruments, Австралия). При помощи пакета программ LabChart 7.0 регистрировали артериальное давление (АД); рассчитывали среднее АД (АД<sub>ср</sub>) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

#### *Стереотаксис и микроstimуляция орбитофронтальной коры*

Металлический электрод (ТМ33В01, WPI, США) при помощи микроманипулятора погружали последовательно в точки левого полушария, лежащие в плане +4,2 мм относительно *bregma* (Paxinos, Watson 1998). Координаты точек, подвергавшихся раздражению, были следующие: латеральная орбитальная область (ЛО) — 2,0 мм латеральнее сагиттальной плоскости, 3,0 мм в глубину от поверхности мозга; вентральная орбитальная область (ВО), соответственно, 1,0 мм и 3,5 мм. Индифферентный электрод вводили в мышцы шеи. Кору раздражали при помощи программируемого электростимулятора (модель 4100, А-М Systems, США) сериями прямоугольных импульсов тока положительной полярности, силой 150–200 мкА, длительностью

1 мс, частотой следования 50 имп/с; продолжительность серий составляла 10–20 с.

#### *Экспериментальный протокол*

К регистрации приступали через 30 минут после окончания хирургической подготовки животного, еще через 30 минут проходили первый трек. После определения порогов реакции системы кровообращения производили 3 стимуляции в каждой точке. Интервал между предъявлениями стимулов составлял 5–10 минут.

#### *Гистологический контроль*

В конце эксперимента животное усыпляли передозировкой анестетика. Мозг извлекали и фиксировали в 10% формалине. На замораживающем микротоме изготавливали срезы толщиной 75 мкм и по трекам, оставшимся после введения электрода, верифицировали точки стимуляции.

#### *Измерения и статистика*

Измерения учитываемых параметров производили средствами LabChart 7.0. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета анализа MS Excel. Рассчитывали средние значения величин и их ошибки. Для определения достоверности различий использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна — Уитни, T-критерий Уилкоксона). Различия считали достоверными при  $p \leq 0,01$ .

## **Результаты**

#### *Фоновые значения величины АД и ЧСС*

Величины артериального давления и частоты сердечных сокращений, зарегистрированных на 30-й минуте регистрации (перед нанесением первого стимула) и на 120-й минуте (в конце эксперимента), приведены в таблице 1.

Расчеты показали отсутствие достоверных отличий между величинами указанных параметров в начале и в конце эксперимента. Следовательно, состояние системы кровообращения в наших экспериментах было стабильным.

#### *Эффекты стимуляции ЛО*

На раздражение ЛО система кровообращения в 10 экспериментах реагировала падением АД, которое не сопровождалось изменением ЧСС (рис. 1). В двух экспериментах наблюдались прессорные ответы на стимуляцию, которые также не сопровождалось изменениями сердечного ритма.

Табл. 1. Параметры системы кровообращения анестезированной крысы в начале и в конце эксперимента

Время	Показатель	АД <sub>сист</sub> , мм рт. ст.	АД <sub>диаст.</sub> , мм рт. ст.	АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
30 мин		128,2 ± 5,58	82,6 ± 8,35	97,8 ± 6,61	401 ± 26,15
120 мин		122 ± 8,35	83,4 ± 6,26	96,2 ± 5,91	412 ± 23,84

Table 1. Parameters of the circulatory system of an anesthetized rat at the start and at the end of the experiment

Time	Indicators	SAP, mmHg	DAP, mmHg	MAP, mmHg	HR, bpm
30 min		128,2 ± 5,58	82,6 ± 8,35	97,8 ± 6,61	401 ± 26,15
120 min		122 ± 8,35	83,4 ± 6,26	96,2 ± 5,91	412 ± 23,84

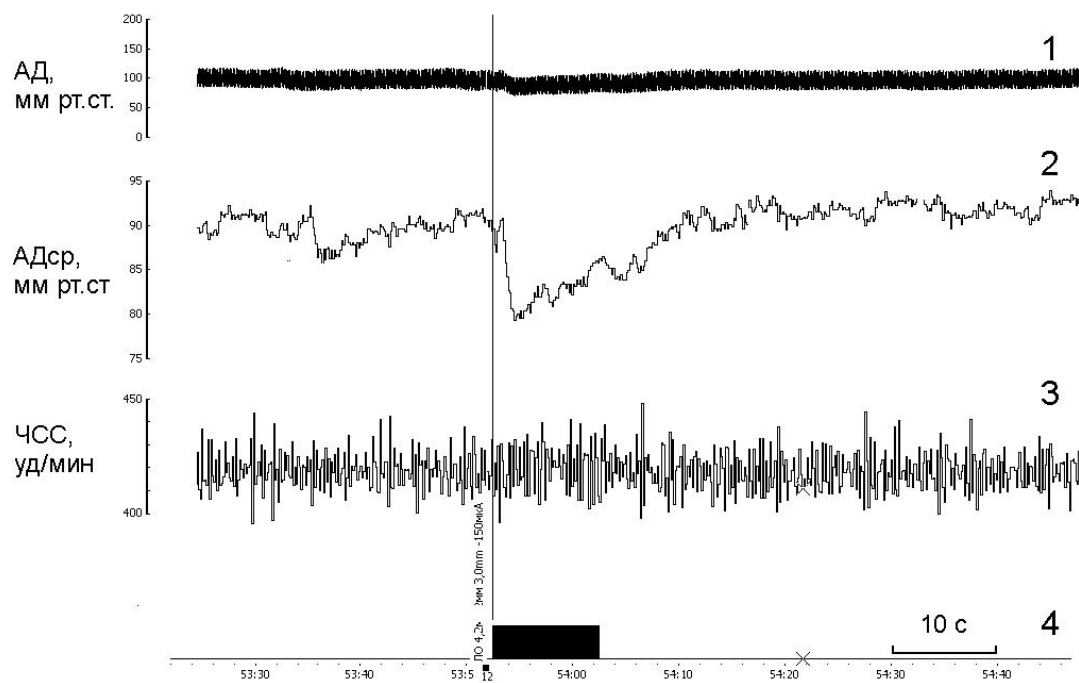


Рис. 1. Депрессорный ответ системы кровообращения на раздражение латеральной орбитальной области анестезированной крысы.

1 — запись артериального давления, 2 — среднее артериальное давление, 3 — частота сердечных сокращений, 4 — отметка раздражения. Вертикальная линия — момент начала стимуляции.

Сила раздражения — 150 мкА, частота следования импульсов 50 имп/с, длительность импульса 1 мс, длительность серии стимулов 10 с. Координаты точки раздражения: +4,5 мм роstralнее уровня *bregma*, 2,0 мм латеральнее сагиттальной плоскости, глубина погружения кончика электрода 3,0 мм от поверхности мозга

Fig. 1. Depressor response of the circulatory system to stimulation of the lateral orbital area of the anesthetized rat.

1—arterial pressure record, 2—mean arterial pressure, 3—heart rate, 4—stimuli record. The vertical line signs the start of stimulation.

The parameters of the stimulus: current 150  $\mu$ A, frequency 50 i.p.s., pulse width 1 ms, train duration 10 s. Coordinates of stimulation point: +4.5 mm rostral to the *bregma* level, 2.0 mm lateral to the sagittal plane, the electrode tip immersion depth is 3.0 mm from the brain surface

Было установлено, что фокус максимальных реакций (ФМР) системы кровообращения в ЛО располагается на глубине 3,0 мм от поверхности мозга (рис. 2А). В этой точке величина депрессорных ответов ( $n = 30$ ) составляла в среднем  $8,4 \pm 0,5$  мм рт. ст., то есть  $AD_{cp}$  снижалось в среднем на  $13,2 \pm 1,0\%$ , причем снижение оказалось статистически достоверным при  $p \leq 0,01$ . Величина прессорных ответов ( $n = 6$ ) равнялась в среднем  $7,6 \pm 0,7$  мм рт. ст, соответственно  $AD_{cp}$  повышалось на  $6,5 \pm 0,7\%$  (рис. 2В).

Эти изменения также оказались статистически достоверными.

### Эффекты стимуляции ВО

Максимальные ответы на раздражение ВО удавалось получить при стимуляции точки, расположенной на глубине 3,5 мм (рис. 2А). В 9 экспериментах были зарегистрированы депрессорные ответы, в 3 — прессорные; ЧСС во всех случаях оставалась стабильной. Средняя величина депрессорных ответов

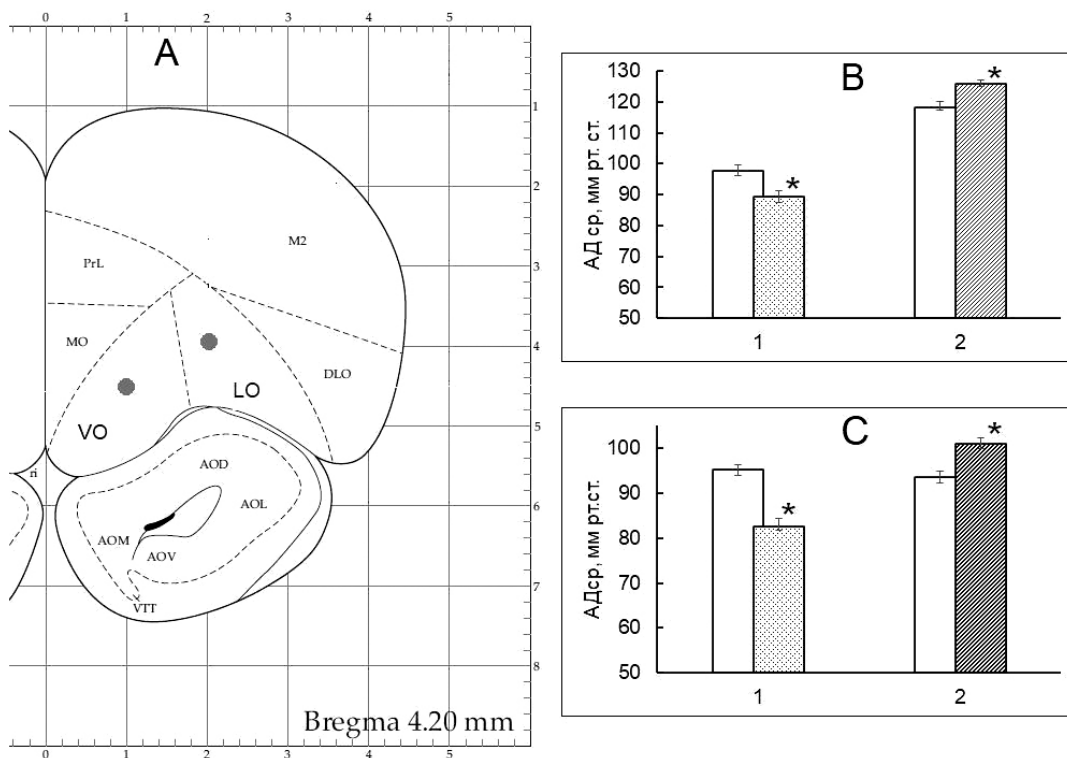


Рис. 2. Величина депрессорных и прессорных ответов на раздражение латеральной орбитальной и вентральной орбитальной области анестезированной крысы.

А — схема фронтального среза мозга крысы (по: Paxinos, Watson 1998); точками обозначены фокусы максимальных реакций. М2 — вторичная моторная кора; PrL — прелимбическая кора; МО — медиальная орбитальная кора; DLO — дорсолатеральная орбитальная кора; LO — латеральная орбитальная кора; VO — вентральная орбитальная кора.

В и С, соответственно — эффекты стимуляции латеральной орбитальной (LO) и вентральной орбитальной (VO) коры. 1 — депрессорные ответы, 2 — прессорные ответы. Светлые столбики — величина  $AD_{cp}$  перед нанесением стимула. Заштрихованные столбики — величина  $AD_{cp}$  на фоне стимуляции: минимальная (в случае депрессорных ответов) и максимальная (в случае прессорных ответов). Вертикальные линии обозначают стандартные ошибки.

\* — отличия от фоновых значений  $AD_{cp}$  достоверны при  $p \leq 0,01$

Fig. 2. The magnitude of depressor and pressor responses to stimulation of the lateral orbital and ventral orbital area of the anesthetized rat.

А—diagram of a frontal section of a rat brain (after: Paxinos, Watson 1998); the dots mark focuses of maximal reaction. М2—secondary motor cortex; PrL—prelimbic cortex; МО—medial orbital cortex; DLO—dorsolateral orbital cortex; LO—lateral orbital cortex; VO—ventral orbital cortex.

В and С, respectively, are the stimulation effects of the lateral orbital (LO) and ventral orbital (VO) cortex. 1—depressor responses, 2—pressor responses. Light bars—mean arterial pressure (MAP) immediately before the stimulation. The shaded bars—the MAP value under the stimulation: minimum (in the case of depressor responses) and maximum (in the case of pressor responses). Vertical lines represent standard errors.

\*—differences from the background values of MAP are significant at  $p \leq 0.01$

( $n = 27$ ) составляла  $12,4 \pm 0,9$  мм рт. ст. или  $13,3 \pm 0,7\%$ , прессорных ( $n = 9$ ), соответственно  $7,3 \pm 0,9$  мм рт. ст. или  $7,3 \pm 0,6\%$  (рис. 2С).

Таким образом, было установлено, что преобладающей реакцией циркуляторной системы анестезированной крысы на микростимуляцию полей орбитофронтальной коры является падение АД<sub>ср</sub>, которое не сопровождается изменениями ЧСС.

### *Обсуждение*

Изменение состояния одной или нескольких автономных функций представляет собой обычную реакцию на микроэлектростимуляцию структур центральной нервной системы, участвующих в автономном контроле. Такие реакции наблюдаются при микроэлектростимуляции структур центральной автономной сети, в том числе области медиальной и латеральной префронтальной коры. Нами впервые обнаружено, что стимуляция полей префронтальной коры, расположенных на орбитальной поверхности больших полушарий, также вызывает реакции системы кровообращения. Этот факт прямо доказывает, что орбитофронтальные области префронтальной коры могут принимать участие в контроле функции кровообращения. Вместе с тем возникает ряд вопросов, требующих дальнейшего экспериментального исследования. Прежде всего, это вопросы о природе и путях реализации обнаруженных эффектов.

Достаточно давно известно, что стимуляция медиальной префронтальной коры оказывает модулирующее действие на состояние системы кровообращения (Cechetto, Saper 1990). Установлено, что она подавляет активность симпатозовбуждающих нейронов ростральной части вентролатеральной области продолговатого мозга (Verberne 1996), что приводит к расширению сосудов (Crippa et al. 2000; Owens, Verberne 2001), снижению периферического сопротивления и падению АД. Кроме того, существуют прямые доказательства того, что медиальная префронтальная кора способна модулировать не только симпатический вазомоторный, но и парасимпатический кардиомоторный драйв (Verberne, Owens 1998). Поэтому депрессорные ответы на раздражение медиальной префронтальной коры сопровождаются брадикардией. Депрессорные реакции на стимуляцию инсулярной коры, которые были зарегистрированы в предыдущих исследованиях, также как правило сопровождались брадикардией (Hardy, Holmes 1988; Hardy, Mack 1990; Oppenheimer, Cechetto 2016; Sun 1992; Yasui et al. 1991). Таким образом, отсутствие кардиомоторного компонента

является характерной особенностью депрессорных ответов на стимуляцию орбитофронтальной коры, которые описываются в настоящей работе. Можно предположить, что стимуляция орбитофронтальной коры приводит к ослаблению симпатического драйва, и это предположение может быть проверено в дальнейшем в прямых экспериментах.

Пути, по которым реализуются эффекты стимуляции медиальной префронтальной коры, могут включать в себя структуры гипоталамуса, а также прямые проекции к медуллярным структурам, участвующим в контроле функции кровообращения. К ним относятся ядро солитарного тракта (Hurley et al. 1991; Owens et al. 1999) и ростральная часть вентролатеральной области продолговатого мозга (Owens, Verberne 2000; Terreberry, Neafsey 1987; van Bockstaele et al. 1989). Поскольку установлено, что торможение нейронов ядра солитарного тракта агонистом ГАМК А-рецепторов мусцимолом приводит к одновременному ослаблению сердечно-сосудистых реакций, вызванных стимуляцией инфраламбической коры (Owens et al. 1999), то возможность реализации эффектов стимуляции медиальной префронтальной коры по прямым кортико-бульбарным путям можно считать доказанной. Инсулярная кора формирует прямые нисходящие проекции к ядру солитарного тракта (Neafsey et al. 1986; Saper 1982; Shipley 1982; van Der Kooy et al. 1984; Yasui et al. 1991). Следовательно, латеральная префронтальная кора также может, в принципе, модулировать активность нейронов ядра солитарного тракта. Однако ответы на стимуляцию инсулярной коры не исчезали после прерывания синаптической передачи в этом ядре (Cechetto, Chen 1990). Напротив, эти ответы ослабевали после введения иботеновой кислоты в латеральную гипоталамическую область (Hardy, Mack 1990). Поэтому нет оснований считать, что депрессорные реакции, вызванные стимуляцией латеральной префронтальной коры, являются результатом активации прямых кортикобульбарных путей. Скорее они опосредуются синаптическими контактами в гипоталамусе, нейроны которого затем модулируют активность пресимпатических нейронов, расположенных в ростральной части вентролатеральной области продолговатого мозга (Cechetto, Chen 1990; Hardy 1994). Таким образом, депрессорные эффекты стимуляции префронтальной коры могут реализовываться как с участием, так и без участия прямых проекций к ядрам продолговатого мозга. Описанные в настоящем исследовании реакции на стимуляцию орбито-фронтальной

коры реализуются, вероятнее всего, при участии проекций к гипоталамусу или к центральному серому веществу (Babalian et al. 2019). Прямых проекций из орбитофронтальной коры крысы к ядрам продолговатого мозга пока не обнаружено.

Таким образом, гипотеза о возможном вовлечении полей орбитофронтальной коры в контроль функции кровообращения получила экспериментальное подтверждение. Перспективным направлением дальнейших исследований может стать изучение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, обеспечивающих изменения в состоянии функции кровообращения и, возможно, других автономных функций, возникающие при экспериментальных воздействиях на орбитофронтальную кору.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

### Соответствие принципам этики

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Bioэтического комитета ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН.

### Ethics approval

All procedures performed in the study complied with the ethical standards approved by the legal

acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the Bioethical Committee of the Pavlov Institute of Physiology RAS.

### Вклад авторов

а. Вячеслав Георгиевич Александров — идея работы, планирование экспериментов, редактирование рукописи;

б. Елена Алексеевна Губаревич — идея работы, планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи;

с. Татьяна Сергеевна Туманова — проведение экспериментов;

д. Татьяна Николаевна Кокурина — проведение экспериментов, обработка результатов;

е. Анастасия Юрьевна Маркова — проведение экспериментов, обработка результатов;

ф. Галина Ивановна Рыбакова — проведение экспериментов, обработка результатов.

### Author contributions

a. Viacheslav G. Aleksandrov—study idea, experiment planning, manuscript editing;

b. Elena A. Gubarevich—study idea, planning and conducting experiments, preparation of a manuscript;

c. Tatiana S. Tumanova—carrying out experiments;

d. Tatiana N. Kokurina—carrying out experiments, processing the results;

e. Anastasia Yu. Markova—carrying out experiments, processing the results;

f. Galina I. Rybakova—carrying out experiments, processing the results.

### References

- Babalian, A., Eichenberger, S., Bilella, A. et al. (2019) The orbitofrontal cortex projects to the paraventricular nucleus of the ventrolateral hypothalamus and to its targets in the ventromedial periaqueductal grey matter. *Brain Structure & Function*, vol. 224, no. 1, pp. 293–314. <https://www.doi.org/10.1007/s00429-018-1771-5> (In English)
- Benarroch, E. E. (1993) The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 68, no. 10, pp. 988–1001. [https://www.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62272-1](https://www.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62272-1) (In English)
- Cechetto, D. F., Chen, S. J. (1990) Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *The American Journal of Physiology*, vol. 258, no. 1, pp. R245–R255. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.258.1.R245> (In English)
- Cechetto, D. F., Saper, C. B. (1990) Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: A. D. Loewy, K. M. Spyer (ed.). *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford University Press, pp. 208–223. (In English)
- Crippa, G. E., Lewis, S. J., Johnson, A. K., Corrèa, F. M. (2000) Medial prefrontal cortex acetylcholine injection-induced hypotension: The role of hindlimb vasodilation. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 79, no. 1, pp. 1–7. [https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838\(99\)00091-0](https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838(99)00091-0) (In English)



- Hardy, S. G. P. (1994) Anatomical data supporting the concept of prefrontal influences upon hypothalamo-medullary relays in the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 169, no. 1-2, pp. 17–20. [https://www.doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90346-8](https://www.doi.org/10.1016/0304-3940(94)90346-8) (In English)
- Hardy, S. G. P., Holmes, D. E. (1988) Prefrontal stimulus-produced hypotension in rat. *Experimental Brain Research*, vol. 73, no. 2, pp. 249–255. <https://www.doi.org/10.1007/BF00248217> (In English)
- Hardy, S. G., Mack, S. M. (1990) Brainstem mediation of prefrontal stimulus-produced hypotension. *Experimental Brain Research*, vol. 79, no. 2, pp. 393–399. <https://www.doi.org/10.1007/BF00608250> (In English)
- Hirose, S., Osada, T., Ogawa, A. et al. (2016) Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 10, article 244. <https://www.doi.org/10.3389/fnhum.2016.00244> (In English)
- Hurley, K. M., Herbert, H., Moga, M. M., Saper, C. B. (1991) Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 308, no. 2, pp. 249–276. <https://www.doi.org/10.1002/cne.903080210> (In English)
- Kimmerly, D. S., O'Leary, D. D., Menon, R. S. et al. (2005) Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *The Journal of Physiology*, vol. 569, no. 1, pp. 331–345. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.091637> (In English)
- Neafsey, E. J., Hurlley-Gius, K. M., Arvanitis, D. (1986) The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus. *Brain Research*, vol. 377, no. 2, pp. 261–270. [https://www.doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90867-x](https://www.doi.org/10.1016/0006-8993(86)90867-x) (In English)
- Oppenheimer, S., Cechetto, D. (2016) The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Comprehensive Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 1081–1133. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140076> (In English)
- Owens, N. C., Sartor, D. M., Verberne, A. J. M. (1999) Medial prefrontal cortex depressor response: Role of the solitary tract nucleus in the rat. *Neuroscience*, vol. 89, no. 4, pp. 1331–1346. [https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00389-3](https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00389-3) (In English)
- Owens, N. C., Verberne, A. J. (2000) Medial prefrontal depressor response: Involvement of the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 78, no. 2-3, pp. 86–93. [https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838\(99\)00062-4](https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838(99)00062-4) (In English)
- Owens, N. C., Verberne, A. J. (2001) Regional haemodynamic responses to activation of the medial prefrontal cortex depressor region. *Brain Research*, vol. 919, no. 2, pp. 221–231. [https://www.doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)03017-7](https://www.doi.org/10.1016/s0006-8993(01)03017-7) (In English)
- Paxinos, G., Watson, C. (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4<sup>th</sup> ed. San Diego: San Diego Academic Press, 256 p. (In English)
- Rolls, E.T. (1996) The orbitofrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 351, no. 1346, pp. 1433–1444. <https://www.doi.org/10.1098/rstb.1996.0128> (In English)
- Rolls, E. T. (2000) The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, vol. 10, no. 3, pp. 284–294. <https://www.doi.org/10.1093/cercor/10.3.284> (In English)
- Rolls, E. T. (2004) The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, vol. 55, no. 1, pp. 11–29. [https://www.doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://www.doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X) (In English)
- Saper, C. B. (1982) Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 210, no. 2, pp. 163–173. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902100207> (In English)
- Shipley, M. T. (1982) Insular cortex projection to the nucleus of the solitary tract and brainstem visceromotor regions in the mouse. *Brain Research Bulletin*, vol. 8, no. 2, pp. 139–148. [https://www.doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90040-5](https://www.doi.org/10.1016/0361-9230(82)90040-5) (In English)
- Smith, R., Thayer, J. F., Khalsa, S. S., Lane, R. D. (2017) The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 75, pp. 274–296. <https://www.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.003> (In English)
- Sun, M. K. (1992) Medullospinal vasomotor neurones mediate hypotension from stimulation of prefrontal cortex. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 38, no. 3, pp. 209–217. [https://www.doi.org/10.1016/0165-1838\(92\)90032-c](https://www.doi.org/10.1016/0165-1838(92)90032-c) (In English)
- Terreberry, R. R., Neafsey, E. J. (1987) The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem. *Brain Research Bulletin*, vol. 19, no. 6, pp. 639–649. [https://www.doi.org/10.1016/0361-9230\(87\)90050-5](https://www.doi.org/10.1016/0361-9230(87)90050-5) (In English)
- Van Bockstaele, E. J., Pieribone, V. A., Aston-Jones, G. (1989) Diverse afferents converge on the nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: Retrograde and anterograde tracing studies. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 290, no. 4, pp. 561–584. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902900410> (In English)
- Van der Kooy, D., Koda, L. Y., McGinty, J. F. et al. (1984) The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 224, no. 1, pp. 1–24. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902240102> (In English)
- Verberne, A. J. (1996) Medullary sympathoexcitatory neurons are inhibited by activation of the medial prefrontal cortex in the rat. *The American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 270, no. 4, pp. R713–R719. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.4.R713> (In English)

- Verberne, A. J. M., Owens, N. C. (1998) Cortical modulation of the cardiovascular system. *Progress in Neurobiology*, vol. 54, no. 2, pp. 149–168. [https://www.doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00056-7](https://www.doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00056-7) (In English)
- Wojtasik, M., Bludau, S., Eickhoff, S. B. et al. (2020) Cytoarchitectonic characterization and functional decoding of four new areas in the human lateral orbitofrontal cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 14, article 2. <https://www.doi.org/10.3389/fnana.2020.00002> (In English)
- Yasui, Y., Breder, C. D., Safer, C. B., Cechetto, D. F. (1991) Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 303, no. 3, pp. 355–374. <https://www.doi.org/10.1002/cne.903030303> (In English)