

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ БАЗОЛАТЕРАЛЬНЫХ ЯДЕР АМИГДАЛЫ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕВРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.Г.Баклаваджян, А.В.Хачатрян, А.Г.Дарбинян,
Т.Г.Никогосян, К.Э.Налбандян

*/Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА,
лаборатория физиологии вегетативной нервной системы/
375028 Ереван, ул.Орбели, 22*

Ключевые слова: амигдала, базолатеральное ядро, гипертензия

Роль различных структур амигдалы в механизмах регуляции вазомоторных реакций организма изучена достаточно полно. Установлено, что частотное раздражение ядер миндалевидного комплекса вызывает как прессорные, так и депрессорные реакции системного артериального давления [6, 12, 15, 20, 21, 25]. Падение артериального давления наблюдалось при стимуляции латерального ядра амигдалы, повышение — при раздражении медиобазальной области [24]. По данным некоторых авторов, частотное раздражение различных ядер миндалевидного комплекса вызывает дифференцированные изменения системного артериального давления: высокочастотное раздражение кортикомедиальной области амигдалы — прессорные и депрессорные реакции в равных соотношениях, базолатеральной — только депрессорные реакции [5]. Эти данные согласуются с данными ряда авторов о роли базолатерального ядра амигдалы в подавлении аффективного поведения ярости. После повреждения амигдалы появляются агрессивность и признаки ярости [13, 21, 22]. Появление вспышки ярости при разрушении миндалевидного комплекса можно объяснить в свете новых данных о локализации бензодиазепиновых рецепторов преимущественно в ядрах базолатеральной амигдалы [27]. В ряде работ установлен антиконфликтный эффект системного и интраамигдаларного введения бензодиазепинов в область базолатерального и латерального комплекса амигдалы [26, 28]. Исходя из всех представленных данных об участии амигдалы в регуляции гемодинамики и об анксиолитическом и антиконфликтном эффектах, контролируемых базолатеральной областью амигдалы, представляется важным выяснение роли данной области в формировании экспериментальной неврогенной артериальной гипертензии, которая создается у крыс при хроническом применении стрессорной комбинации раздражителей методом условно-рефлекторной перегрузки.

Материал и методы

Опыты проведены на двух группах крыс — 4 контрольных и 4 — с билатеральным электролитическим разрушением базолатеральной области амигдалы. В

первой группе контрольных интактных крыс вызывали стойкую хроническую неврогенную артериальную гипертензию методом условно-рефлекторной перегрузки по Гехту [19].

Крысы обучались при действии условного сигнала (тона) пробегать через камеру к педали и нажатием на педаль выключать электрический ток, пропускаемый через металлический сетчатый пол камеры. Ток силой 20-30 В включали спустя 5 сек после начала действия условного сигнала. После выработки условных рефлексов применяли повышенную нагрузку, т.е. использовали в качестве безусловного раздражителя более сильный ток (40-50 В), укорачивали интервал между условным и безусловным раздражителями и с большей частотой повторяли эту стрессорную комбинацию. Артериальное давление измеряли на хвостовой артерии крыс с помощью фотодатчика, манжетки и осциллоскопа. Принцип работы фотодатчика основан на изменении тока фотодиода в зависимости от проницаемости хвостовой артерии при прохождении крови. Для измерения давления крысы помещались в специальную камеру, из которой выводился хвост и помещался между фотоэлементом и источником света. При сдавливании манжеткой хвостовой артерии на экране осциллографа пульс исчезал, момент его появления при расслаблении манжетки соответствовал систолическому давлению.

У второй группы крыс билатеральное электролитическое разрушение базолатеральных ядер амигдалы производили анодом постоянного тока силой 2 мА в течение минуты. После завершения экспериментальных исследований производили гистологический контроль локализации разрушения.

Результаты и обсуждение

В первой серии хронических экспериментов у 4 контрольных крыс вызывали развитие экспериментальной гипертензии. После выработки оборонительного инструментального условного рефлекса животных подвергали повышенной нагрузке на высшую нервную деятельность. Ежедневное действие повышенной нагрузки приводило к постепенному повышению системного артериального давления. Неврогенная гипертония развивалась обычно на 3-4-й неделе условно-рефлекторной перегрузки. Стрессорное воздействие на высшую нервную деятельность в течение 4 недель приводило к стойкому повышению артериального давления. На рис. 1 А показана динамика повышения системного артериального давления в течение 4-недельной условно-рефлекторной нагрузки у 4 контрольных крыс.

Для выяснения роли базолатеральной области амигдалы в развитии неврогенной гипертензии у других 4 подопытных крыс производили двустороннее электролитическое разрушение базолатеральной области амигдалы. Через 10 дней после операции в течение 4 недель животных подвергали повышенной условно-рефлекторной нагрузке. Как показано на рис. 1 Б, у оперированных животных повышение артериального давления наблюдалось уже в конце первой недели ежедневного стрессорного воздействия, т.е. намного раньше, чем у контрольных. В поведении этих подопытных крыс наблюдались проявления признаков гиперактивности, ярости и агрессивности.

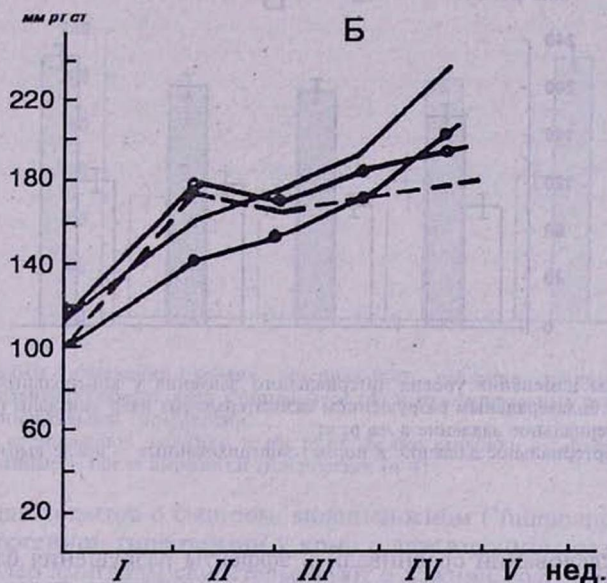
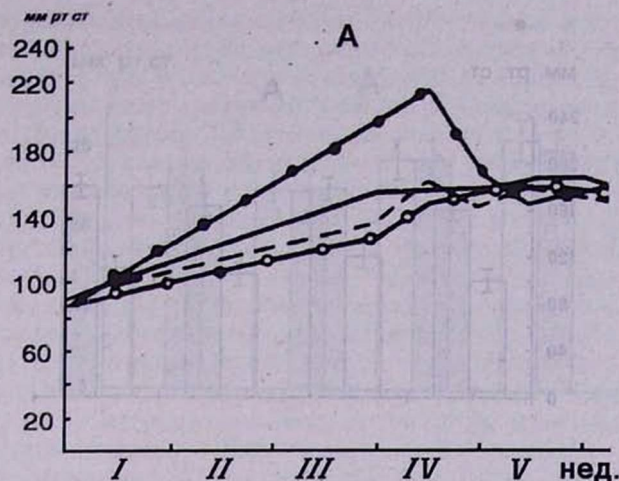


Рис.1. Динамика изменения артериального давления в течение 4-недельной условно-рефлекторной нагрузки.

А — контрольные крысы

Б — после двустороннего электролитического разрушения базолатеральной амигдалы

По вертикали — артериальное давление в мм рт.ст.; по горизонтали — недели (n=4)

На рис. 2 приведены гистограммы изменения уровня артериального давления у контрольных интактных и подопытных крыс с билатеральным разрушением базолатеральных ядер амигдалы. Видно, что у оперированных крыс неврогенная гипертония более выражена, чем у контрольных.

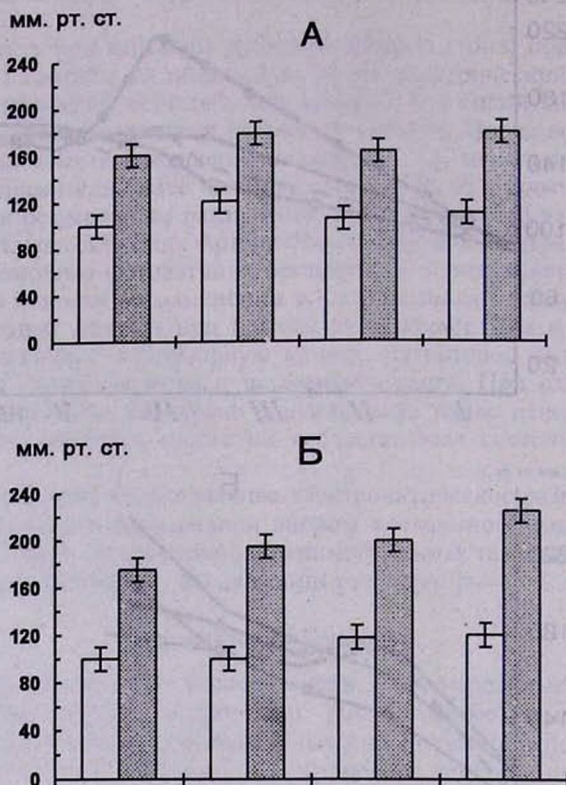


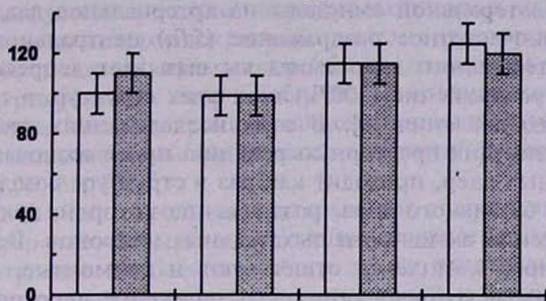
Рис. 2. Гистограммы изменения уровня артериального давления у контрольных интактных (А) и подопытных крыс с билатеральным разрушением базолатеральных ядер амигдалы (Б). По вертикали — артериальное давление в мм рт.ст. Белые столбики — артериальное давление в норме; заштрихованные — после выработки гипертензии (n=4)

В серии исследований сравнивались эффекты разрушения базолатеральных ядер амигдалы с эффектом двустороннего разрушения паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Установлено, что после электролитического разрушения паравентрикулярных ядер у крыс не развивается неврогенная гипертензия при 4-недельном ежедневном стрессорном воздействии при выработке инструментальных аверсивных условных рефлексов.

На рис.3 приведены гистограммы изменений уровня артериального давления у крыс двусторонним разрушением паравентрикулярных ядер гипоталамуса (А) и базолатеральных ядер амигдалы (Б). Виден диаметрально противоположный эффект разрушения двух структур гипоталамуса и амигдалы на развитие хронической неврогенной гипертензии.

мм. рт.ст.

А



мм. рт.ст.

Б

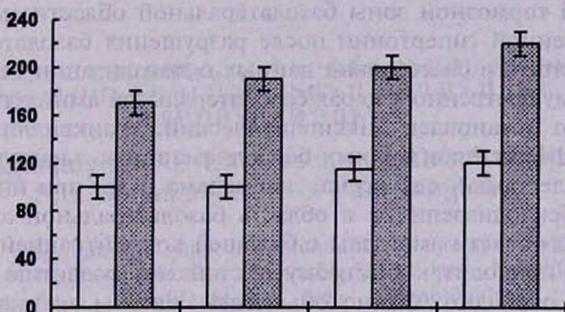


Рис. 3. Гистограммы изменений уровня артериального давления у крыс с двусторонним разрушением паравентрикулярных ядер гипоталамуса (А) и базолатеральных ядер амигдалы (Б) при выработке экспериментальной гипертензии.

По вертикали — артериальное давление в мм рт.ст. Белые столбики — артериальное давление в норме; заштрихованные — после выработки гипертензии (n=4)

Данные наших опытов о быстром, молниеносном ("fulminant") развитии хронической неврогенной гипертензии у крыс с двусторонним разрушением базолатеральных ядер амигдалы свидетельствуют о важной роли этих структур миндалевидного комплекса в контроле кардиоваскулярных функций. Они согласуются с данными ряда авторов [5] о развитии депрессорной реакции при электрическом раздражении базолатеральной части амигдалы. При изучении влияния частотного раздражения различных структур амигдалы установлено, что стимуляция центрального и кортикомедиального ядер амигдалы вызывает преимущественно возбуждающее влияние на активность дыхательных нейронов продолговатого мозга. При раздражении ряда структур базолатеральной области, а именно ее латерального ядра и медиальной (мелкоклеточной) части базального ядра, преобладает подавляющее влияние на импульсную активность инспираторных и экспираторных нейронов. Тетаническая стимуляция части

базолатеральной амигдалы, а именно латеральной части базального ядра, вызывает преимущественно активацию бульбарных дыхательных нейронов [10].

В наших предыдущих исследованиях при изучении влияния частотного раздражения базолатеральной амигдалы на артериальное давление было установлено, что низкочастотное раздражение (5 Гц) центрального, кортикомедиального и базолатерального ядер амигдалы вызывает депрессорную реакцию, высокочастотное раздражение (100 Гц) всех этих структур — прессорную реакцию артериального давления [3]. В этих исследованиях трек раздражающих электродов, вызывающих прессорную реакцию при высокочастотной стимуляции базолатеральных ядер, проходит как раз в структуре базального ядра, т.е. в латеральной зоне базального ядра, раздражение которой, как уже отмечалось, вызывает возбуждение активности дыхательных нейронов. Вероятно, в пределах базолатерального комплекса существуют и тормозные, и активирующие центры. По данным некоторых авторов, раздражение некоторых зон базолатеральной части амигдалы вызывает эмоционально-поведенческие реакции бегства и страха, стимуляцию центрального и кортикомедиального ядер — реакции обороны и ярости [8, 11, 17, 31]. Очевидно, наблюдаемый нами эффект быстрого развития хронической неврогенной гипертензии связан с разрушением более обширной тормозной зоны базолатеральной области амигдалы. Быстрое развитие неврогенной гипертензии после разрушения базолатеральной амигдалы можно объяснить в свете новых данных о локализации бензодиазепиновых нейронов, преимущественно в ядрах базолатеральной амигдалы [27].

В ряде работ установлен анксиолитический, транквилизирующий, антиконфликтный эффект производных бензодиазепинов: элениума (хлоразепама), нитразепама (радедорма), седуксена, лоразепама и др. при интраамигдаллярном введении этих бензодиазепинов в область базолатеральной амигдалы [26, 28]. Разрушение этой области амигдалы с большей концентрацией бензодиазепиновых рецепторов приводит к быстрому и стойкому развитию неврогенной гипертензии, что, очевидно, можно объяснить снятием антиконфликтного влияния данной структуры на эмоциональные реакции и их соответствующие вегетативные проявления. Ввиду принципиальной важности вопроса о дифференцированном влиянии различных зон комплекса базолатеральных ядер на вегетативные реакции, в частности на регуляцию сосудистого тонуса, нужны дополнительные исследования с применением методики локальной микроинъекции в отдельные структуры базолатеральной амигдалы возбуждающих аминокислот (L — глутамат, D-L — гомоцистеиновая кислота), активирующих только сому и дендриты местных нейронов, но не проходящих транзитом волокон.

Заслуживают внимания данные сравнительно-физиологических исследований роли паравентрикулярных ядер гипоталамуса и базолатеральной амигдалы в развитии хронической неврогенной гипертензии. Установлено, что после двустороннего электролитического разрушения паравентрикулярных ядер у крыс неврогенная гипертензия не развивается [2], т.е. эффект диаметрально противоположен эффекту разрушения базолатеральной амигдалы. Известно, что как электрическая, так и химическая стимуляция нейронов паравентрикулярных ядер вызывает повышение артериального давления и тахикардию [1, 14, 18, 23, 29]. Показано, что эмоционально-поведенческие реакции агрессии, возникающие при стимуляции паравентрикулярной области гипоталамуса, коррелируют с повышением артериального давления [7]. В условиях хронического экспериментального длительного раздражения эмоциогенной защитной зоны

паравентрикулярного гипоталамуса возникает постепенное повышение артериального давления [16]. В ряде гистохимических и иммуногистохимических исследований показано, что участие паравентрикулярных ядер в контроле сосудистого тонуса реализуется не только посредством гуморального механизма гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы (вазопрессин), но и интрацеребральным механизмом прямых проекций парво-, магнотелломерных нейронов паравентрикулярных ядер в область вагосолитарного комплекса, в симпатотактивирующую зону вентролатерального продолговатого мозга и к симпатическим преганглионарным нейронам интермедиолатеральной области спинного мозга [9, 30, 32, 33].

Обобщая наши данные о роли базалатеральной области амигдалы и паравентрикулярных ядер гипоталамуса в регуляции сосудистого тонуса, мы имеем основание отметить, что дисбаланс любого звена гипоталамо-амигдаларных эмоциональных структур лимбической интегрирующей и координирующей системы нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса может быть одним из пусковых патогенетических механизмов развития хронической неврогенной гипертонии и, следовательно, гипертонической болезни.

Поступила 28.11.95

**ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՆԵՅՐՈԳԵՆ ՀԻՊԵՐԹԵՆԶԻԱՅԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ
ՊՐԻՑԵՍՈՒՄ ԱՄԻԳԴԱԼԱՅԻ ՀԻՄՆԱ-ԿՈՂՄՆԱՅԻՆ ԴԵՐԻ
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Հ.Գ.Բակլավաջյան, Ա.Վ.Խաչատրյան, Ա.Գ.Դարբինյան,
Տ.Գ.Նիկողոսյան, Կ.Ե.Նալբանդյան**

Հաշվի առնելով ամիգդալայի դերը հեմոդինամիկայի կարգավորման պրոցեսում եւ նշածել գոյացության հիմնա-կողմնային կորիզներին բնորոշ հսկակոնֆլիկտային եւ անբախտիչ էֆեկտները, առնետների մոտ խրոնիկական հետազոտության պայմաններում ուսումնասիրվել է ամիգդալայի հիմնա-կողմնային կորիզների դերը նեյրոգեն հիպերթենզիայի զարգացման պրոցեսում, օգտագործելով Գեխտի պայմանական-ռեֆլեկտորային ծանրաբեռնվածության խրոնիկական սարեսային ազդեցությունը: Փորձերը կատարվել են առնետների 2 խմբի վրա՝ 4 սառուիչ եւ 4 փորձարարական, հիմնա-կողմնային ամիգդալայի երկկողմնային էլեկտրոլիտիկ քայքայման պայմաններում:

Սառուիչ առնետների մոտ 4 շաբաթվա ընթացքում առաջացնելով սարեսային ազդեցություն պայմանական ռեֆլեկտորային ծանրաբեռնվածության միջոցով նկատվում է, որ արյան ճնշման կայուն բարձրացումը զարգանում է պայմանական-ռեֆլեկտորային ծանրաբեռնվածություն 3-4-րդ շաբաթվա ընթացքում, իսկ փորձարարական առնետների մոտ՝ սարեսային ազդեցության 2-րդ շաբաթում: Համեմատելով հիմնա-կողմնային ամիգդալայի եւ հիպոթալամուսի հարվորոքային կորիզների դերը նեյրոգեն հիպերթենզիայի զարգացման պրոցեսում, հայտնաբերվում է, որ հիպոթալամուսի հարվորոքային կորիզների երկկողմնային էլեկտրոլիտիկ քայքայումը ունի ուղիղ հակառակ ազդեցություն: Նման առնետների մոտ 4-շաբաթյա ամենօրյա սարեսային ազդեցությունը գործիքային ավերակ պայմանական ռեֆլեքսների մշակման ընթացքում չի զարգանում նեյրոգեն հիպերթենզիա:

Զննարկվում է հիմնա-կողմնային ամիգդալայի եւ հիպոթալամուսի հարվորոքային կորիզների դերը անոթային տոնուսի կենտրոնական կարգավորման պրոցեսում եւ հիպերտոնիկ հիվանդության զարգացման ախտաճանաչման մեխանիզմում:

H.G.Baklavadjian, A.V.Khachatrian, A.G.Darbinian,
T.G.Nikoghossian, K.E.Nalbandian

In a series of chronic experiments we studied the role of "anxiolytic" structures of basolateral (BL) nuclei of the amigdala in development of chronic neurogenic hypertension. In control rats chronic four weeks' overload of the highest neurons activity by instrumental aversive conditioned reflexes induced a stable and well pronounced rise of the blood pressure. It was shown that after bilateral electrolytic lesion of structures of BL amigdala the neurogenic stress induces a fulminant increase of blood pressure. In a comparative study it was found out that bilateral lesion of hypothalamic paraventricular nucleus, which is known as one of the cardioregulating structures of the hypothalamus, prevents the development of chronic neurogenic arterial hypertension. The role of BL amygdala and hypothalamic paraventricular nuclei in central regulation of vasomotor activity and in pathogenetic mechanisms of neurogenic hypertension is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баклаваджян О.Г.* Вегетативная регуляция электрической активности мозга. Л., 1967, с. 237.
2. *Баклаваджян О.Г., Багдасарян К.Г., Аветисян И.Н., Саруханян Р.В.* Парасимпатические разряды тазового нерва при раздражении различных структур миндалевидного комплекса. *Нейрофизиология*, 1994, 4, 5, с. 456.
3. *Баклаваджян О.Г., Еганова В.С., Скобелев В.А., Худоян Е.А.* Механизмы изменения вазомоторной симпатической активности при раздражении различных структур амигдалы. *Физиол. журн. СССР им. Сеченова*, 1984, 77, 6, с. 737.
4. *Баклаваджян О.Г., Дарбинян А.Г., Татуриян И.Х., Хачатрян А.В.* Исследование роли паравентрикулярных ядер гипоталамуса в развитии хронической неврогенной гипертензии и формировании реакций самораздражения. *Физиол. журн. СССР им. Сеченова*, 1994, 80, 2, с. 16.
5. *Беллер Н.Н., Бусыгина И.Н., Сысоева Л.И.* Функциональная организация влияний амигдаларных структур и пириформной коры на вегетативные системы. *Физиол. журн. СССР им. Сеченова*, 1977, 63, 2, с. 246.
6. *Вайнштейн И.И., Михайлова М.Г.* Влияние прямого раздражения эмоционально-мотивационных структур мозга на деятельность сердца. *Мат. III Всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы*. Ереван, 1975, с. 34.
7. *Вальдман А.В.* Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. Л., 1976.
8. *Гамбарян Л.С., Казарян Г.М., Гарибян А.А.* Амигдала. Ереван, 1981.
9. *Дорошенко Н.З., Майский А.В., Карцева А.Г.* Новые данные об организации нисходящих гипоталамических путей, полученные методом двойного ретроградного мечения нейронов флюорохроматом. *ДАН СССР*, 1985, 82, 1, с. 232.
10. *Нерсисян Л.Б.* Супрабульбарные и нейрхимические механизмы регуляции активности дыхательных нейронов продолговатого мозга. Автореф. докт. дисс. Ереван, 1995.
11. *Ониани Т.Н.* Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси, 1980, с. 298.
12. *Aband B.K., Dua S.* Circulatory and respiratory changes induced by electrical stimulation of limbic system (visual brain). *J. Neurophysiol.*, 1956, 19, 5, p. 393.
13. *Bard P., Maunicaltle V.B.* Some forebrain mechanisms involved in expression of angry behavior. *Res. Publ. Ass. for Res. Nerv. Mental Dis.*, 1948, 27, p. 362.

14. Ciriello J., Calaresu F.R. Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Amer. J. Physiol.*, 1980, 293, 1, p. 137.
15. Faiers A.A., Calaresu F.R., Mogenson G.J. Pathway mediating hypotension elicited by stimulation the amigdala in the rat. *J. Physiol.*, 1975, 228, 3 p. 1358.
16. Folko W.B., Rubinstein E.H. Cardiovascular effects of acute and chronic stimulation of the hypothalamic defence area in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 1966, 68, 1, p. 48.
17. Fonberg E. The inhibitory role of amigdala stimulation. *Acta Biol. Exp.*, 1963, 23, p. 171.
18. Harlord D., Gardiner S.M., Bennett T. Paraventricular nucleus injection of noradrenaline: cardiovascular effects in conscious Long Evans and Brattleboro rats. *Brain Res.*, 1989, p. 14.
19. Hecht K., Treptow K., Poppei M., Hecht T. Ein modell für die entwicklung hyperten ausgenlenkten blut druck dysregulatorischer durch fehlgesteuertes lernen. *Acta Biol. Med. Germ.*, 1971, 27, 2, p. 869.
20. Hillons M., Zbrozyna A.W. Amygdaloid region for defence reactions and its efferent pathways to the brain stem. *J. Physiol.*, (London), 1963, 165, 1, p. 160.
21. Kaada B.R. Stimulation and regional ablation of the amigdaloïd complex with reference to functional representation. In: *The Neurobiology of the Amigdala*. Plenum Press, New York — London, 1972, p. 205.
22. Kaada B.R., Andersen P., Jansen J. Stimulation of the amigdaloïd nuclear complex in unanesthetized cat. *Neurology*, 1954, 4, 1, p. 48.
23. Kannan H., Yamashita H. Connections of neurons in the region of the nucleus stractus solitarii with the hypothalamic paraventricular nucleus — their possible involvement in neuronal control of the cardiovascular system in rats. *Brain Res.*, 1985, 329, 1/2, p. 205.
24. Koikegami K., Yoshida U. Pupillary dilatation induced by stimulation of amigdaloïd nuclei. *Folz Pssychiat. Neurol. Jap.*, 1952, 7, p. 109.
25. Mogenson G.J., Calaresu F.R. Cardiovascular responses to electrical stimulation of the amigdala in the rat. *Exp. Neurol.*, 1973, 39, 1, p. 166.
26. Nagy J., Zambo K., Decsi L. Anti-anxiety action of diazepam after intraamygdaloïd application in the rat. *Neuropharmacology*, 1979, 18, 3, p. 573.
27. Niehoff D.L., Kuhar M.Y. Benzodiazepine receptors: localization in rat amigdala. *J. Neurosci.*, 1983, 10, p. 2091.
28. Peterson E.N., Braestrup C., Scheel-Kröger G. Evidence that the anticonflict effect of midazolam in amigdala is mediated by specific benzodiazepine receptors (NSL03121). *Neurosci. Lett.*, 1985, 53, p. 285.
29. Porter J.P., Brody M.Y. A comparison of the hemodynamic effects produced by electrical stimulation of subnuclei of paraventricular nucleus. *Brain Res.*, 1986, 375, 1, p. 20.
30. Sawchenko P.E., Swansen L.W. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1982, 205, 3, p. 260.
31. Shealy-Peele N., Peele T.L. Studies on amigdaloïd nucleus in the cat. *Neurophysiology*, 1957, 20, 1, p. 125.
32. Sofroniew M.V., Schell U. Evidence for a direct projection from oxytocin and vasopressin neurons in the paraventricular nucleus to the medulla oblongata immunohistochemical visualization of both the horseradish peroxidase transported and peptide produced by the same neurons. *Neurosci. Lett.*, 1981, 22, 1, p. 211.
33. Tucker D.C., Saper C.B. Specificity of spinal projections from hypothalamic and brainstem areas with innervate sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res.*, 1985, 360, 1/2, p. 159.